

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Tablete ir rozā, kapsulas formā, 20 mm gara, ar tūlītēju iedarbību, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “358” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vokanamet indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu kā papildlīdzeklis diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pienācīgi kontrolēts, lietojot tikai metformīnu maksimālajā panesamajā devā;
- pacientiem, kuri lieto maksimālo panesamo metformīna devu vienlaicīgi ar citiem glikozes koncentrāciju pazeminošiem līdzekļiem, tostarp insulīnu, ja tie nenodrošina pienācīgu glikēmijas kontroli (pieejamos datus par dažāda veida papildinošajām terapijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā);
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar kanagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Glikozes koncentrāciju pazeminošajā terapijā Vokanamet deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta aktuālo ārstēšanas shēmu, efektivitāti un panesamību un lietojot ieteicamo dienas devu, kas ir 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, un nepārsniedzot maksimālo ieteicamo metformīna dienas devu iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot maksimālo panesamo metformīna devu

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot metformīnu, ieteicamajai Vokanamet sākumdevai jāsaturs 50 mg kanagliflozīna divreiz dienā un jau lietotā metformīna deva vai tai tuvākā terapeitiski atbilstošā deva. Pacientiem, kuri panes tādu Vokanamet devu, kas satur 50 mg

kanagliflozīna, un kuriem vajadzīga stingrāka glikēmiskā kontrole, devu var palielināt līdz tādām Vokanamet preparātām, kas satur 150 mg kanagliflozīna divreiz dienā (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm, Vokanamet lietošana jāsāk ar tādām pašām kanagliflozīna un metformīna dienas devām, kādas jau tiek lietotas, vai ar tuvāko terapeitiski atbilstošo metformīna devu.

Pirms pacienta pārejas uz Vokanamet jāapsver iespēja veikt kanagliflozīna devas titrēšanu (pievienojot to optimālajai metformīna devai).

Pacientiem, kuri panes Vokanamet ar 50 mg kanagliflozīna, bet kuriem ir vajadzīga stingrāka glikēmijas kontrole, var apsvērt devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna.

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta Vokanamet deva no 50 mg kanagliflozīna uz 150 mg kanagliflozīna pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidruma zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Vokanamet lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Tā kā metformīns daļēji tiek izvadīts caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, Vokanamet lielākā vecumā jālieto piesardzīgi. Lai palīdzētu novērst ar metformīnu saistīto laktātacidozi, regulāri jāvērtē nieru darbības rādītāji, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Jāņem vērā ar kanagliflozīnu saistītais šķidruma zuduma risks (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR) ir robežās no 60 ml/min/1,73 m² līdz 90 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrenss (CrCl) ir robežās no 60 ml/min līdz 90 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR <60 ml/min/1,73 m² vai CrCl <60 ml/min; skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nav ieteicams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskās pieredzes par Vokanamet lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediātriskā populācija

Vokanamet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Vokanamet jālieto iekšķīgi divreiz dienā ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā. Tabletes jānorij veselas.

Ja aizmirsta viena deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, ja vien nav pietuvojies nākamās devas lietošanas laiks: tādā gadījumā pacientam jāizlaiž aizmirstā deva un jālieto zāles nākamajā regulārī plānotajā reizē.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt 6.1. apakšpunktu);
- diabētiskā ketoacidoze, diabētisks pirmskomas stāvoklis;
- vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi (pacientiem, kuriem eGFR ir <60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl ir <60 ml/min; (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- akūti stāvokļi, kuriem piemīt potenciāls izmainīt nieru funkciju, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja, neseno bijis miokarda infarkts, šoks;
- aknu darbības traucējumi, akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Vokanamet nav pētīts pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

Laktācidoze

Laktācidoze ir reta, bet smaga metabola komplikācija (ar augstu mirstību, ja netiek veikta steidzama ārstēšana), kuru var izraisīt metformīna uzkrāšanās. Laktācidozes gadījumi, par kuriem ziņots, metformīnu lietojošiem pacientiem, radušies galvenokārt pacientiem, kuri slimojuši ar cukura diabētu un kuriem bijusi vērā ņemama nieru mazspēja. Laktācidozes biežumu var un vajag mazināt, arī izvērtējot citus saistītos riska faktorus, piemēram, neapmierinošu diabēta kontroli, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu darbības traucējumus un jebkādas ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze

Ja parādās nespecifiski simptomi, piemēram, muskuļu krampji kopā ar gremošanas traucējumiem, piemēram, vēdersāpēm, un smagu astēniju, jāapsver laktācidozes risks.

Minētajiem simptomiem var sekot acidotiska aizdusa, vēdersāpes, hipotermija un koma. Diagnostiskās laboratoriskās atrades ir pazemināta asins pH vērtība, laktātjonu līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu starpība un laktātjonu/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolo acidozi, ārstēšana ar šīm zālēm nekavējoties jāpārtrauc un pacients jāhospitalizē (skatīt 4.9. apakšpunktu). Ārstiem jābrīdina pacienti par laktācidozes risku un simptomiem.

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm un metformīna uzkrāšanās var veicināt laktācidozes rašanos, pirms ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam jānosaka eGFR vai kreatinīna klīrenss:

- vismaz reizi gadā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem;
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem, kuriem eGFR (kreatinīna klīrenss) atbilst normas apakšējai robežvērtībai, un gados vecākiem pacientiem.

Gados vecākiem pacientiem bieži ir asimptomātiski nieru darbības traucējumi. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģisko izmeklējumu gaitā var izraisīt nieru mazspēju. Tas var ierosināt metformīna uzkrāšanos, kas var paaugstināt laktācidozes risku. Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska procedūra

Tā kā Vokanamet satur metformīnu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānveida ķirurģiskajām operācijām, kurās paredzēts izmantot vispārējo, spinālo vai peridurālo anestēziju. Terapiju var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskas operācijas vai perorālas barības vielu uzņemšanas atsākšanas, turklāt tikai tad, ja ir konstatēti normāli nieru darbības rādītāji.

Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisms dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg dienas devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels eGFR vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks eGFR vērtības samazinājums (par $>30\%$), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cīļas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto Vokanamet, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežāks glikozes monitorings.

Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar Vokanamet nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās Vokanamet terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt Vokanamet lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu [LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai Vokanamet lietot nedrīkst. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, jāievēro piesardzība.

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi. Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reibona, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas) sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku eGFR vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšinfekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraižošana. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraižošana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšinfekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Vokanamet.

Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III pakāpes sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Vokanamet, tiks konstatēta glikoze urīnā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no aktīvajām vielām (kanagliflozīnu un metformīnu) atsevišķi. Kanagliflozīna (300 mg vienreiz dienā) un metformīna (2000 mg vienreiz dienā) vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kanagliflozīna vai metformīna farmakokinētiku.

KANAGLIFLOZĪNS

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri saņem cilpas diurētiskos līdzekļus.

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Vokanamet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirenzs) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija (laukums zem koncentrācijas-laika līknes, AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija (C_{max}). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna, divreiz dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik panes kanagliflozīnu pa 50 mg divreiz dienā un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna C_{max} , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

Dabigatrāns

Kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

Simvastatīns

Kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un C_{max} paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un C_{max} paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu statīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu, iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glībenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

1,5-AG tests

Kanagliflozīna izraisītā glikozes izdalīšanās ar urīnu palielināšana var maldinoši pazemināt 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeni, un glikēmijas kontroles izvērtēšanai 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultāti var nebūt ticami. Tādēļ Vokanamet lietojošiem pacientiem 1,5-AG testu nedrīkst izmantot glikēmijas kontroles izvērtēšanai. Sīkākas informācijas noskaidrošanai ieteicams sazināties ar 1,5-AG testa ražotāju.

METFORMĪNS

Neieteicamas kombinācijas

Alkohols

Tā kā Vokanamet sastāvā ietilpst aktīvā viela metformīns, akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā ir palielināts laktatācidozes risks (it īpaši badošanās, nepilnvērtīga uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumā; skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un alkoholu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskajos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā iespējama metformīna uzkrāšanās un laktatācidozes risks. Tādēļ Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc

izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katjonu zāles

Katjonu zāles, kas no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot uz vienām un tām pašām nieru tubulārajām transporta sistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots 400 mg devā divas reizes dienā, par 50 % palielināja metformīna AUC un par 81 % — C_{max} . Tādēļ, ja vienlaikus tiek lietotas katjonu dabas zāles, kuras no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm, jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana, devu koriģēšana ieteicamo devu robežās un izmaiņas diabēta ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, ar kurām jāievēro piesardzība lietošanā

Glikokortikoidiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorrigē glikozes līmeni pazeminošo zāļu deva.

Tā kā diurētiskie līdzekļi (it īpaši cilpas diurētiskie līdzekļi) var pavājināt nieru darbību, tie var palielināt ar metformīnu saistītās laktātacidozes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tikai kanagliflozīna vai Vokanamet lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Kanagliflozīna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vokanamet nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, Vokanamet lietošana ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Vokanamet aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Nav zināms, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas tikušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Vokanamet nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnus ar krūti.

Fertilitāte

Vokanamet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem kanagliflozīnam vai metformīnam ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Vokanamet lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību,

kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

KANAGLIFLOZĪNS

Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 10 285 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacientam, kurš tika ārstēts ar kombinācijā ar metformīnu lietotu kanagliflozīnu. Turklāt ar 279 pacientiem, no kuriem 186 pacienti tika ārstēti ar papildus metformīna terapijai lietotu kanagliflozīnu, veikts 18 nedēļas ilgs, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums, kurā zāles lietoja divreiz dienā (50 mg vai 150 mg kanagliflozīna papildus terapijai ar 500 mg metformīna).

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n=2313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai $\geq 0,5$ % no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 1. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem (N=2313), kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$), ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo kontrolētos pētījumos^a un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā

<i>Orgānu sistēmu klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu
retāk	Dehidratācija*
reti	Diabētiska ketoacidoze**
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Posturāls reibonis*, samaņas zaudēšana*
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija*
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	Aizcietējums, slāpes ^b , slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
retāk	Izsitumi ^c , nātrene

nav zināms	Angioedēma ^d
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	Kaula lūzums ^e
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Poliūrija vai pollakiūrija ^f , urīnceļu infekcija (pēc zāļu reģistrācijas ziņots par pielonefrītu un urosepsi)
retāk	Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze ^{**} , ^g
bieži	Balanīts vai balanopostīts ^{**} , ^h
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži	Dislipidēmija ⁱ , palielināts hematokrīts ^{**} , ^j
retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{**} , ^k , paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{**} , ^l , paaugstināts kālija līmenis asinīs ^{**} , ^m , paaugstināts fosfātu līmenis asinīs ⁿ

* Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu.

** Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^a Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no ≥ 55 līdz ≤ 80 gadu vecumam; pacienti ar palielinātu KV risku] kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

^b Termins "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

^c Termins "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi ar kanagliflozīnu.

^e Par kaula lūzumu ziņots 0,7 % un 0,6 % pacientu attiecīgi 100 mg un 300 mg kanagliflozīna grupā, salīdzinot ar 0,3 % pētījuma dalībnieku placebo grupā. Papildu informāciju skatīt apakšpunktā par kaula lūzumu turpmāk.

^f Termins "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.

^g Termins "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšinfekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

^h Termins "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

ⁱ Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: kopējam holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.

^j Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.

^k Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

^l Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.

^m Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.

ⁿ Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska

hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zaudēšana), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā, kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks cukura diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā bija 2,8 %, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā — 4,6 %, bet placebo grupā — 1,9 %.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktoros, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N=9439) par pacientiem no astoņiem kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija starp pacientiem, kuri lietoja cīlpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m², kā arī starp pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi. Starp pacientiem, kuri lietoja cīlpas diurētiskos līdzekļus, to sastopamība bija 3,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,8 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 4,7 % kontroles grupā. Starp pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl no 30 līdz 60 ml/min, to sastopamība bija 4,8 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,1 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, to sastopamība bija 4,9 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,7 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli
Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšinfekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Candida izraisītu balanītu vai balanopostītu novēroja attiecīgi 4,2 % un 3,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto vīriešu dzimuma pacientu, atšķirībā no 0,6 % vīriešu dzimuma pacientu placebo grupā. 0,9 % kanagliflozīnu lietojošo vīriešu dzimuma pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Kopumā kanagliflozīna lietošanu *Candida* izraisīta balanīta vai balanopostīta dēļ pārtrauca 0,5 % vīriešu dzimuma pacientu. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamu blakusparādību biežumu. Pacienti bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lieto kanagliflozīnu.

Kaula lūzums

Sirds un asinsvadu slimību pētījumā, kurā piedalījās 4 327 pacienti ar zināmu vai augstu kardiovaskulārās slimības risku, kaula lūzuma sastopamība bija 1,6, 1,6 un 1,1 gadījums uz zāļu iedarbības 100 pacientgadiem attiecīgi 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo grupā, un sākotnēji lūzumu biežuma atšķirību novēroja pirmajās 26 terapijas nedēļās. Citos 2.tipa cukura diabēta pētījumos par kanagliflozīnu, kuros iesaistīja vispārēju cukura diabēta slimnieku grupu (aptuveni 5 800 pacienti), nenovēroja lūzuma riska atšķirību, salīdzinot ar kontroli. Pēc 104 terapijas nedēļām kanagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz kaulu minerālblīvumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Apvienotā analīzē par astoņiem ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un kontroles grupā bija attiecīgi 4,9 %, 8,7 % un 2,6 %. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par eGFR vērtības samazinājumu (attiecīgi par -3,6 % un -5,2 %); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija -3,0 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Metformīns

2. tabulā pēc OSK un biežuma kategorijas minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri saņēmuši metformīnu monoterapijas veidā, un kas nav novērotas pacientiem, kuri saņēmuši kanagliflozīnu. Informācija par biežuma kategorijām ir balstīta uz metformīna zāļu aprakstā pieejamo informāciju.

2. tabula. Metformīna nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmas klase	Nevēlamā blakusparādība
Biežums	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti reti	Laktācidoze, B ₁₂ , vitamīna deficīts ^a
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Garšas traucējumi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^b
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti reti	Eritēma, nieze, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
ļoti reti	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes, hepatīts

^a Ilgstoša ārstēšana ar metformīnu bijusi saistīta ar samazinātu B₁₂ vitamīna uzsūkšanos, kas ļoti retos gadījumos var izraisīt klīniski nozīmīgu B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, megaloblastisko anēmiju).

^b Gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes un ēstgribas zudums, biežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kanagliflozīns

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

Metformīns

Hipoglikēmija ar metformīna hidrohlorīda devām līdz 85 g nav novērota, tomēr šādos gadījumos ir radusies laktatācidoze. Lielas metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktatācidoze. Laktatācidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Visefektīvākā metode laktātjonu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

Terapija

Vokanamet pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktātjonu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretdiabēta līdzekļi, perorālu hipoglikemizējošu līdzekļu kombinācijas. ATKĶ kods: A10BD16.

Darbības mehānisms

Vokanamet ir kombinācija, kuru veido divas glikozes līmeni pazeminošas zāles ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu: SGLT2 transportproteīna inhibitors kanagliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīna hidrohlorīds.

KANAGLIFLOZĪNS

SGLT2 transportproteīns, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību (RT_G) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar devu 100 mg vienreiz dienā. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš SGLT1 transportproteīna inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

METFORMĪNS

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties saskaņā ar trīs mehānismiem:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos tas palielina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- tas kavē glikozes uzsūkšanos zarnu traktā.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina membrānu glikozes transporta molekulu GLUT-1 un GLUT-4 transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu. Tas pierādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-H un triglicerīdu līmeni.

Kanagliflozīna farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga RT_G vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā RT_G vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās RT_G vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku. RT_G sliekšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz 476 kcal zudumu dienā. RT_G vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti <400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir pētīta kanagliflozīna un metformīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kad tikai ar metformīna vai metformīna un citu glikozes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu nav iespējams nodrošināt pienācīgu kontroli.

Klīniskās efektivitātes pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr ir pierādīta Vokanamet un vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietota kanagliflozīna un metformīna bioekvivalence veselām pētāmajām personām.

KANAGLIFLOZĪNS

Deviņos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu kanagliflozīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10285 ar 2. tipa cukura diabētu,

tostarp 5151 pacients, kas ārstē ar kanagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu. Ar kanagliflozīnu ārstēto pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 4 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 16 % pacientu bija spāņu izcelsmes. Aptuveni 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3082 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 510 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kā zāles papildus insulīnam un kā monoterapiju (3. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA_{1c} , tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta glikozētā hemoglobīna (HbA_{1c}) vērtība $< 7\%$, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose - FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose - PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^a

Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Placebo + metformīns (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums		Placebo + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=156)
	100 mg (N=156)	300 mg (N=157)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8

Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Terapija papildus insulīnam ^d (18 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + insulīns		Placebo + insulīns (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA _{1c} vērtība <7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (97,5 % TI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

Īpaši tam paredzētā pētījumā pierādīts, ka divreiz dienā lietots kanagliflozīns 50 mg vai 150 mg devā divkāršās terapijas veidā kopā ar metformīnu izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgus (p <0,001) glikēmijas kontroles rezultātus, salīdzinot ar placebo, tai skaitā HbA_{1c} līmeni, to pacientu procentuālo daudzumu, kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %, FPG samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un ķermeņa masas samazināšanās, kā redzams 4. tabulā.

4. tabula. Ar placebo kontrolēta klīniskā pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot kanagliflozīnu divreiz dienā^a

	Kanagliflozīns		Placebo (N=93)
	50 mg divreiz dienā (N=93)	150 mg divreiz dienā (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	7,63	7,53	7,66
Izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģētā vidējā vērtība)	-0,45	-0,61	-0,01
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
To pacientu daudzums (%), kuriem panāca HbA _{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5

Ķermeņa masa			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība), kg	90,59	90,44	90,37
Izmaiņas procentos, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģētā vidējā vērtība)	-2,8	-3,2	-0,6
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā pacientu grupa, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā.

^b $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d $p = 0,013$, salīdzinot ar placebo.

Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (5. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki ($p < 0,05$) HbA_{1c} samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu ($p < 0,05$) un izteiktāku ($p < 0,05$) HbA_{1c} vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli^a

Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	53,6	60,1	55,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)		
	Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=377)	Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12	8,13
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03	-0,66
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	47,6	35,3
Kermeņa masa		
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,05.

^c Nav piemērojams.

^d p<0,001.

Īpašas pacientu grupas

Divos pētījumos ar augsta riska grupu pārstāvjiem (gados vecāki pacienti un pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām vai augstu šādu slimību risku) kanagliflozīns tika pievienots pacientu tābrīža stabilajai ārstēšanai shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no ≥55 gadiem līdz ≤80 gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz ≤80 gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā tika novērotas statistiski nozīmīgas (p<0,001) HbA_{1c} izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandialās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

Kermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, lietojot divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus metformīnam, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgos, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N=208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

Kardiovaskulārais drošums

2. un 3. fāzes pētījumos tika veikta iepriekš noteikta starpperioda metaanalīze par atzītiem nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem 9632 pacientiem, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, tostarp par 4327 pacientiem (44,9 %), kuriem bija kardiovaskulāra slimība vai augsts kardiovaskulāro slimību risks un kuri piedalījās vienlaikus notiekošajā kardiovaskulārajā pētījumā. Saliktā primārā mērķa kritērija (laiks līdz kombinētam notikumam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu bez letāla iznākuma, miokarda infarktu bez letāla iznākuma vai nestabilu stenokardiju, kad nepieciešama hospitalizācija) riska attiecība starp kanagliflozīnu (apvienojot abas devas) un aktīvo salīdzinošo zāļu un placebo kombināciju bija 0,91 (95 % TI: 0,68; 1,22); līdz ar to nebija pierādījumu, ka kanagliflozīns būtu saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar salīdzinošajām zālēm. Riska attiecība 100 mg un 300 mg vienreiz dienā lietotai devai bija līdzīga.

Asinsspiediens

Četrus 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolēto pētījumu (N=2 313) analīzē ārstēšana ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg radīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu attiecīgi par -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un mazāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu ar vidējām izmaiņām, ko radīja kanagliflozīns 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā, attiecīgi -2,1 mmHg un -2,5 mmHg, salīdzinājumā ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas pulsa izmaiņas netika konstatētas.

Pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %

Apakšpētījumā, kurā piedalījās pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %, lietojot kanagliflozīnu monoterapijā, sākotnējā HbA_{1c} vērtība (nav pielāgota placebo) ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā samazinājās attiecīgi par -2,13 % un -2,56 %.

METFORMĪNS

Prospektīvā nejausīnātā (UKPDS) pētījumā ir pierādīts ieguvums ilgtermiņā, kādu 2. tipa cukura diabēta gadījumā rada intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc tam, kad diēta vien bija izrādījusi nesekmīga, tika konstatēts:

- jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska būtisks samazinājums metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem), salīdzinot tikai ar diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, kā arī salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas un

- insulīna monoterapijas grupu kombinēto rezultātu (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$;
- jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, $p=0,017$;
 - kopējās mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), kā arī salīdzinājumā ar kombinēto rādītāju sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupās — 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,021$);
 - miokarda infarkta absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Vokanamet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

VOKANAMET

Bioekvivalences pētījumos ar veselām pētāmajām personām pierādīts, ka Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg un 150 mg/1000 mg kombinētās tabletes ir bioekvivalentas vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietotām atbilstošām kanagliflozīna un metformīna devām.

Vokanamet 150 mg/1000 mg lietošana kopā ar uzturu neizmainīja kopējo kanagliflozīna sistēmisko iedarbību. Nemainījās metformīna zemlīknes laukums (AUC); tomēr vidējā metformīna koncentrācija plazmā, lietojot vienlaikus ar uzturu, bija par 16 % zemāka. Lietojot zāles pēc ēšanas, abiem komponentiem novērots ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (2 stundas kanagliflozīnam un 1 stunda metformīnam). Šīs pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Tā kā metformīnu ieteicams lietot ēdienreizi laikā, lai mazinātu gastrointestinālo nevēlamo blakusparādību sastopamību, Vokanamet ieteicams lietot ēdienreizi laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistīto gastrointestinālo nepanesamību.

KANAGLIFLOZĪNS

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas (T_{max} mediāna). Kanagliflozīna C_{max} plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķietamais terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) (ko izsaka kā vidējo vērtību $\pm$ standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi $10,6 \pm 2,13$ stundas un $13,1 \pm 3,28$ stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ kanagliflozīnu var lietot ēdienreizi laikā vai ārpus tām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izkļedes tilpums līdzsvara fāzē (V_d) pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 119 litri, kas liecina par plašu izkļedi audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir O-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus O-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

In vitro pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [^{14}C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un O-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepātiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt O-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockcroft-Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar NSGS, kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna $C_{\max}$ bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSGS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna $C_{\max}$ un AUC_{∞} vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi

107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pētījumi par kanagliflozīna farmakokinētiku pediātriskajiem pacientiem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfī transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analīzē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9*1/*3 nesātājiem un par 18 % UGT2B4*2/*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9*3/*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.

METFORMĪNS

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna hidrohlorīda tabletes lietošanas $C_{\max}$ tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā ($T_{\max}$). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir 50–60 % robežās. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20–30 %.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Izmantojot ieteiktās metformīna devas un lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna $C_{\max}$ nepārsniedza 5 µg/ml, arī lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un neaizkavē to. Pēc 850 mg tabletes perorālas lietošanas novēroja par 40 % zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25 % mazāku AUC un par 35 min ilgāku laiku, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Izklīde

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izklīdes nodaļums. Vidējais V_d bija 63–276 litri.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir >400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīna hidrohlorīds tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, renālais klīrenss ir samazināts atbilstoši kreatinīna vērtībai, tādēļ eliminācijas pusperiods ir ilgāks, kā rezultātā ir paaugstināta metformīna koncentrācija plazmā.

Pediatrikā populācija

Vienas devas pētījums: pēc vienas 500 mg metformīna hidrohlorīda devas lietošanas pediatrikajiem pacientiem konstatēti līdzīgi farmakokinētiskie raksturlielumi kā veseliem pieaugušajiem.

Vairāku devu pētījums: dati aprobežojas ar vienu pētījumu. Pēc atkārtotām, 7 dienu garumā divreiz dienā lietotām 500 mg devām pediatrikajiem pacientiem C_{max} un AUC_{0-t} bija attiecīgi aptuveni par 33 % un 40 % zemāka nekā pieaugušajiem ar cukura diabētu, kuriem 14 dienu garumā tika lietotas atkārtotas 500 mg devas divreiz dienā. Tā kā deva tiek titrēta individuāli atkarībā no glikēmiskās kontroles, šo datu klīniskais nozīmīgums ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija $\geq 5,9$ reizes pārsniedza kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru

kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz prekliniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbcija, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu traktā; mehānismam vēltītajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizes pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidiga šūnu audzējus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidiga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

Metformīns

Nekliniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vides riska novērtējums: ietekme uz vidi, ko radītu Vokanamet aktīvo vielu kanagliflozīna un metformīna lietošana, nav paredzama.

Kanagliflozīns/metformīns

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām tikai metformīns (300 mg/kg dienā) izraisīja iztrūkstošu/nepilnīgu pārkaulošanos, savukārt tikai kanagliflozīnam (60 mg/kg dienā) šādas ietekmes nebija. Lietojot kanagliflozīnu/ metformīnu devā 60/300 mg/kg dienā (sistēmiskās iedarbības līmenis attiecīgi 11 un 13 reižu pārsniedz kanagliflozīna un metformīna sistēmisko iedarbību pēc 300/2000 mg devas lietošanas), minētā ietekme bija izteiktāka nekā tikai ar metformīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

50 mg/850 mg:
Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Meln dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu aizdari, indukcijas aizvalcējums un desikants. Pudelēs ir 20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielums:

1 x 20 apvalkoto tablešu

1 x 60 apvalkoto tablešu

180 (3 x 60) apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/001 (20 tablešu)

EU/1/14/918/002 (60 tablešu)

EU/1/14/918/003 (180 tablešu)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Tablete ir gaiši brūna, kapsulas formā, 21 mm gara, ar tūlītēju iedarbību, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “551” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vokanamet indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu kā papildlīdzeklis diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pienācīgi kontrolēts, lietojot tikai metformīnu maksimālajā panesamajā devā;
- pacientiem, kuri lieto maksimālo panesamo metformīna devu vienlaicīgi ar citiem glikozes koncentrāciju pazeminošiem līdzekļiem, tostarp insulīnu, ja tie nenodrošina pienācīgu glikēmijas kontroli (pieejamos datus par dažāda veida papildinošajām terapijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā);
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar kanagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Glikozes koncentrāciju pazeminošajā terapijā Vokanamet deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta aktuālo ārstēšanas shēmu, efektivitāti un panesamību un lietojot ieteicamo dienas devu, kas ir 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, un nepārsniedzot maksimālo ieteicamo metformīna dienas devu iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot maksimālo panesamo metformīna devu

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot metformīnu, ieteicamajai Vokanamet sākumdevai jāsaturs 50 mg kanagliflozīna divreiz dienā un jau lietotā metformīna deva vai tai tuvākā terapeitiski atbilstošā deva. Pacientiem, kuri panes tādu Vokanamet devu, kas satur 50 mg kanagliflozīna, un kuriem vajadzīga stingrāka glikēmiskā kontrole, devu var palielināt līdz tādām

Vokanamet preparātam, kas satur 150 mg kanagliflozīna divreiz dienā (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm, Vokanamet lietošana jāsāk ar tādām pašām kanagliflozīna un metformīna dienas devām, kādas jau tiek lietotas, vai ar tuvāko terapeitiski atbilstošo metformīna devu.

Pirms pacienta pārejas uz Vokanamet jāapsver iespēja veikt kanagliflozīna devas titrēšanu (pievienojot to optimālajai metformīna devai).

Pacientiem, kuri panes Vokanamet ar 50 mg kanagliflozīna, bet kuriem ir vajadzīga stingrāka glikēmijas kontrole, var apsvērt devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna.

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta Vokanamet deva no 50 mg kanagliflozīna uz 150 mg kanagliflozīna pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidruma zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Vokanamet lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Tā kā metformīns daļēji tiek izvadīts caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, Vokanamet lielākā vecumā jālieto piesardzīgi. Lai palīdzētu novērst ar metformīnu saistīto laktātacidozi, regulāri jāvērtē nieru darbības rādītāji, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Jāņem vērā ar kanagliflozīnu saistītais šķidruma zuduma risks (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR) ir robežās no 60 ml/min/1,73 m² līdz 90 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrenss (CrCl) ir robežās no 60 ml/min līdz 90 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR <60 ml/min/1,73 m² vai CrCl <60 ml/min; skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nav ieteicams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskās pieredzes par Vokanamet lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

Vokanamet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Vokanamet jālieto iekšķīgi divreiz dienā ēdienreīžu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā. Tabletes jānorij veselas.

Ja aizmirsta viena deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, ja vien nav pietuvojies nākamās devas lietošanas laiks: tādā gadījumā pacientam jāizlaiž aizmirstā deva un jālieto zāles nākamajā regulāri plānotajā reizē.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt 6.1. apakšpunktu);
- diabētiskā ketoacidoze, diabētisks pirmskomas stāvoklis;
- vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi (pacientiem, kuriem eGFR ir <60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl ir <60 ml/min; (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- akūti stāvokļi, kuriem piemīt potenciāls izmainīt nieru funkciju, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja, neseno bijis miokarda infarkts, šoks;
- aknu darbības traucējumi, akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Vokanamet nav pētīts pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

Laktācidoze

Laktācidoze ir reta, bet smaga metabola komplikācija (ar augstu mirstību, ja netiek veikta steidzama ārstēšana), kuru var izraisīt metformīna uzkrāšanās. Laktācidozes gadījumi, par kuriem ziņots, metformīnu lietojošiem pacientiem, radušies galvenokārt pacientiem, kuri slimojuši ar cukura diabētu un kuriem bijusi vērā ņemama nieru mazspēja. Laktācidozes biežumu var un vajag mazināt, arī izvērtējot citus saistītos riska faktorus, piemēram, neapmierinošu diabēta kontroli, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu darbības traucējumus un jebkādas ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze

Ja parādās nespecifiski simptomi, piemēram, muskuļu krampji kopā ar gremošanas traucējumiem, piemēram, vēdersāpēm, un smagu astēniju, jāapsver laktācidozes risks.

Minētajiem simptomiem var sekot acidotiska aizdusa, vēdersāpes, hipotermija un koma. Diagnostiskās laboratoriskās atrades ir pazemināta asins pH vērtība, laktātjonu līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu starpība un laktātjonu/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolo acidozi, ārstēšana ar šīm zālēm nekavējoties jāpārtrauc un pacients jāhospitalizē (skatīt 4.9. apakšpunktu). Ārstiem jābrīdina pacienti par laktācidozes risku un simptomiem.

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm un metformīna uzkrāšanās var veicināt laktācidozes rašanos, pirms ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam jānosaka eGFR vai kreatinīna klīrenss:

- vismaz reizi gadā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem;
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem, kuriem eGFR (kreatinīna klīrenss) atbilst normas apakšējai robežvērtībai, un gados vecākiem pacientiem.

Gados vecākiem pacientiem bieži ir asimptomātiski nieru darbības traucējumi. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģisko izmeklējumu gaitā var izraisīt nieru mazspēju. Tas var ierosināt metformīna uzkrāšanos, kas var paaugstināt laktācidozes risku. Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska procedūra

Tā kā Vokanamet satur metformīnu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānveida ķirurģiskajām operācijām, kurās paredzēts izmantot vispārējo, spinālo vai peridurālo anestēziju. Terapiju var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskas operācijas vai perorālas barības vielu uzņemšanas atsākšanas, turklāt tikai tad, ja ir konstatēti normāli nieru darbības rādītāji.

Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisms dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg dienas devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels eGFR vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks eGFR vērtības samazinājums (par $>30\%$), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cīļas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto Vokanamet, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežāks glikozes monitorings.

Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar Vokanamet nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās Vokanamet terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt Vokanamet lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu [LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai Vokanamet lietot nedrīkst. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, jāievēro piesardzība.

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi. Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reibona, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas) sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku eGFR vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšinfekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraižošana. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraižošana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšinfekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Vokanamet.

Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III pakāpes sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Vokanamet, tiks konstatēta glikoze urīnā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no aktīvajām vielām (kanagliflozīnu un metformīnu) atsevišķi. Kanagliflozīna (300 mg vienreiz dienā) un metformīna (2000 mg vienreiz dienā) vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kanagliflozīna vai metformīna farmakokinētiku.

KANAGLIFLOZĪNS

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri saņem cilpas diurētiskos līdzekļus.

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Vokanamet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirenzs) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija (laukums zem koncentrācijas-laika līknes, AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija (C_{max}). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna, divreiz dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik panes kanagliflozīnu pa 50 mg divreiz dienā un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna C_{max} , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

Dabigatrāns

Kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

Simvastatīns

Kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un C_{max} paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un C_{max} paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu statīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu, iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glībenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

1,5-AG tests

Kanagliflozīna izraisītā glikozes izdalīšanās ar urīnu palielināšana var maldinoši pazemināt 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeni, un glikēmijas kontroles izvērtēšanai 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultāti var nebūt ticami. Tādēļ Vokanamet lietojošiem pacientiem 1,5-AG testu nedrīkst izmantot glikēmijas kontroles izvērtēšanai. Sīkākas informācijas noskaidrošanai ieteicams sazināties ar 1,5-AG testa ražotāju.

METFORMĪNS

Neieteicamas kombinācijas

Alkohols

Tā kā Vokanamet sastāvā ietilpst aktīvā viela metformīns, akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā ir palielināts laktatācidozes risks (it īpaši badošanās, nepilnvērtīga uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumā; skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un alkoholu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskajos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā iespējama metformīna uzkrāšanās un laktatācidozes risks. Tādēļ Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc

izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katjonu zāles

Katjonu zāles, kas no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot uz vienām un tām pašām nieru tubulārajām transporta sistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots 400 mg devā divas reizes dienā, par 50 % palielināja metformīna AUC un par 81 % — C_{max} . Tādēļ, ja vienlaikus tiek lietotas katjonu dabas zāles, kuras no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm, jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana, devu koriģēšana ieteicamo devu robežās un izmaiņas diabēta ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, ar kurām jāievēro piesardzība lietošanā

Glikokortikoidiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorģē glikozes līmeni pazeminošo zāļu deva.

Tā kā diurētiskie līdzekļi (it īpaši cilpas diurētiskie līdzekļi) var pavājināt nieru darbību, tie var palielināt ar metformīnu saistītās laktācidozes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tikai kanagliflozīna vai Vokanamet lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Kanagliflozīna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vokanamet nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, Vokanamet lietošana ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Vokanamet aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Nav zināms, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas tikušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Vokanamet nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Vokanamet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem kanagliflozīnam vai metformīnam ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Vokanamet lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību,

kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

KANAGLIFLOZĪNS

Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 10 285 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacientam, kurš tika ārstēts ar kombinācijā ar metformīnu lietotu kanagliflozīnu. Turklāt ar 279 pacientiem, no kuriem 186 pacienti tika ārstēti ar papildus metformīna terapijai lietotu kanagliflozīnu, veikts 18 nedēļas ilgs, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums, kurā zāles lietoja divreiz dienā (50 mg vai 150 mg kanagliflozīna papildus terapijai ar 500 mg metformīna).

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n=2313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai $\geq 0,5$ % no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 1. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem (N=2313), kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$), ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo kontrolētos pētījumos^a un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā

<i>Orgānu sistēmu klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu
retāk	Dehidratācija*
reti	Diabētiska ketoacidoze**
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Posturāls reibonis*, samaņas zaudēšana*
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija*
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	Aizcietējums, slāpes ^b , slikta dūša

Ādas un zemādas audu bojājumi	
retāk	Izsitumi ^c , nātrene
nav zināms	Angioedēma ^d
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
retāk	Kaula lūzums ^e
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
bieži	Poliūrija vai pollakiūrija ^f , urīnceļu infekcija (pēc zāļu reģistrācijas ziņots par pielonefritu un urosepsi)
retāk	Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze ^{**} , ^g
bieži	Balanīts vai balanopostīts ^{**} , ^h
Izmeklējumi	
bieži	Dislipidēmija ⁱ , palielināts hematokrīts ^{**} , ^j
retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{**} , ^k , paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{**} , ^l , paaugstināts kālija līmenis asinīs ^{**} , ^m , paaugstināts fosfātu līmenis asinīs ⁿ

* Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu.

** Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^a Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no ≥ 55 līdz ≤ 80 gadu vecumam; pacienti ar palielinātu KV risku] kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

^b Termins "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

^c Termins "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi ar kanagliflozīnu.

^e Par kaula lūzumu ziņots 0,7 % un 0,6 % pacientu attiecīgi 100 mg un 300 mg kanagliflozīna grupā, salīdzinot ar 0,3 % pētījuma dalībnieku placebo grupā. Papildu informāciju skatīt apakšpunktā par kaula lūzumu turpmāk.

^f Termins "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.

^g Termins "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšinfekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

^h Termins "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

ⁱ Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: kopējam holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.

^j Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.

^k Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

^l Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.

^m Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.

ⁿ Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zaudēšana), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā, kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks cukura diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā bija 2,8 %, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā — 4,6 %, bet placebo grupā — 1,9 %.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktorus, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N=9439) par pacientiem no astoņiem kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija starp pacientiem, kuri lietoja cīlpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m², kā arī starp pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi. Starp pacientiem, kuri lietoja cīlpas diurētiskos līdzekļus, to sastopamība bija 3,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,8 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 4,7 % kontroles grupā. Starp pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl no 30 līdz 60 ml/min, to sastopamība bija 4,8 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,1 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, to sastopamība bija 4,9 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,7 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli

Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšinfekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Candida izraisītu balanītu vai balanopostītu novēroja attiecīgi 4,2 % un 3,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto vīriešu dzimuma pacientu, atšķirībā no 0,6 % vīriešu dzimuma pacientu placebo grupā. 0,9 % kanagliflozīnu lietojošo vīriešu dzimuma pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Kopumā kanagliflozīna lietošanu *Candida* izraisīta

balanīta vai balanopostīta dēļ pārtrauca 0,5 % vīriešu dzimuma pacientu. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamu blakusparādību biežumu. Pacientiem bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lieto kanagliflozīnu.

Kaula lūzums

Sirds un asinsvadu slimību pētījumā, kurā piedalījās 4 327 pacienti ar zināmu vai augstu kardiovaskulārās slimības risku, kaula lūzuma sastopamība bija 1,6, 1,6 un 1,1 gadījums uz zāļu iedarbības 100 pacientgadiem attiecīgi 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo grupā, un sākotnēji lūzumu biežuma atšķirību novēroja pirmajās 26 terapijas nedēļās. Citos 2.tipa cukura diabēta pētījumos par kanagliflozīnu, kuros iesaistīja vispārēju cukura diabēta slimnieku grupu (aptuveni 5 800 pacienti), nenovēroja lūzuma riska atšķirību, salīdzinot ar kontroli. Pēc 104 terapijas nedēļām kanagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz kaulu minerālblīvumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Apvienotā analīzē par astoņiem ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un kontroles grupā bija attiecīgi 4,9 %, 8,7 % un 2,6 %. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par eGFR vērtības samazinājumu (attiecīgi par -3,6 % un -5,2 %); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija -3,0 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Metformīns

2. tabulā pēc OSK un biežuma kategorijas minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri saņēmuši metformīnu monoterapijas veidā, un kas nav novērotas pacientiem, kuri saņēmuši kanagliflozīnu. Informācija par biežuma kategorijām ir balstīta uz metformīna zāļu aprakstā pieejamo informāciju.

2. tabula. Metformīna nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas periodā

<i>Orgānu sistēmas klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti reti	Laktātacidoze, B ₁₂ , vitamīna deficīts ^a
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Garšas traucējumi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^b
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti reti	Eritēma, nieze, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
ļoti reti	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes, hepatīts

^a Ilgstoša ārstēšana ar metformīnu bijusi saistīta ar samazinātu B₁₂ vitamīna uzsūkšanos, kas ļoti retos gadījumos var izraisīt klīniski nozīmīgu B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, megaloblastisko anēmiju).

^b Gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes un ēstgribas zudums, biežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kanagliflozīns

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

Metformīns

Hipoglikēmija ar metformīna hidrohlorīda devām līdz 85 g nav novērota, tomēr šādos gadījumos ir radusies laktatācidoze. Lielas metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktatācidoze. Laktatācidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Visefektīvākā metode laktātu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

Terapija

Vokanamet pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktātu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretdiabēta līdzekļi, perorālu hipoglikemizējošu līdzekļu kombinācijas. ATĶ kods: A10BD16.

Darbības mehānisms

Vokanamet ir kombinācija, kuru veido divas glikozes līmeni pazeminošas zāles ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu: SGLT2 transportproteīna inhibitoru kanagliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīna hidrohlorīds.

KANAGLIFLOZĪNS

SGLT2 transportproteīns, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību (RT_G) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar devu 100 mg vienreiz dienā. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš SGLT1 transportproteīna inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

METFORMĪNS

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties saskaņā ar trīs mehānismiem:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos tas palielina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- tas kavē glikozes uzsūkšanos zarnu traktā.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina membrānu glikozes transporta molekulu GLUT-1 un GLUT-4 transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu. Tas pierādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-H un triglicerīdu līmeni.

Kanagliflozīna farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga RT_G vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā RT_G vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās RT_G vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku. RT_G sliekšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz 476 kcal zudumu dienā. RT_G vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti <400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir pētīta kanagliflozīna un metformīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kad tikai ar metformīna vai metformīna un citu glikozes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu nav iespējams nodrošināt pienācīgu kontroli.

Klīniskās efektivitātes pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr ir pierādīta Vokanamet un vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietota kanagliflozīna un metformīna bioekvivalence veselām pētāmajām personām.

KANAGLIFLOZĪNS

Deviņos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu kanagliflozīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10285 ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacients, kas ārstēti ar kanagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu. Ar kanagliflozīnu ārstēto pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 4 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 16 % pacientu bija spāņu izcelsmes. Aptuveni 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3082 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 510 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kā zāles papildus insulīnam un kā monoterapiju (3. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA_{1c} , tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta glikozētā hemoglobīna (HbA_{1c}) vērtība $< 7\%$, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose - FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose - PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^a

Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Placebo + metformīns (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums		Placebo + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=156)
	100 mg (N=156)	300 mg (N=157)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c

Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Terapija papildus insulīnam^d (18 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + insulīns		Placebo + insulīns (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (97,5 % TI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

Īpaši tam paredzētā pētījumā pierādīts, ka divreiz dienā lietots kanagliflozīns 50 mg vai 150 mg devā divkāršās terapijas veidā kopā ar metformīnu izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgus (p <0,001) glikēmijas kontroles rezultātus, salīdzinot ar placebo, tai skaitā HbA_{1c} līmeni, to pacientu procentuālo daudzumu, kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %, FPG samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un ķermeņa masas samazināšanās, kā redzams 4. tabulā.

4. tabula. Ar placebo kontrolēta klīniskā pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot kanagliflozīnu divreiz dienā^a

	Kanagliflozīns		Placebo (N=93)
	50 mg divreiz dienā (N=93)	150 mg divreiz dienā (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	7,63	7,53	7,66
Izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģētā vidējā vērtība)	-0,45	-0,61	-0,01

Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
To pacientu daudzums (%), kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Ķermeņa masa			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība), kg	90,59	90,44	90,37
Izmaiņas procentos, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģētā vidējā vērtība)	-2,8	-3,2	-0,6
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā pacientu grupa, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d p=0,013, salīdzinot ar placebo.

Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkārsajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskārsajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (5. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā divkārsajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki (p<0,05) HbA_{1c} samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskārsajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu (p<0,05) un izteiktāku (p<0,05) HbA_{1c} vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli^a

Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkārsajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	53,6	60,1	55,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)		
	Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=377)	Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12	8,13
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03	-0,66
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	47,6	35,3
Ķermeņa masa		
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,05.

^c Nav piemērojams.

^d p<0,001.

Īpašas pacientu grupas

Divos pētījumos ar augsta riska grupu pārstāvjiem (gados vecāki pacienti un pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām vai augstu šādu slimību risku) kanagliflozīns tika pievienots pacientu tābrīža stabilajai ārstēšanai shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no ≥55 gadiem līdz ≤80 gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz ≤80 gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā tika novērotas statistiski nozīmīgas (p<0,001) HbA_{1c} izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandialās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

Kermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, lietojot divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus metformīnam, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgos, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N=208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

Kardiovaskulārais drošums

2. un 3. fāzes pētījumos tika veikta iepriekš noteikta starpperioda metaanalīze par atzītiem nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem 9632 pacientiem, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, tostarp par 4327 pacientiem (44,9 %), kuriem bija kardiovaskulāra slimība vai augsts kardiovaskulāro slimību risks un kuri piedalījās vienlaikus notiekošajā kardiovaskulārajā pētījumā. Saliktā primārā mērķa kritērija (laiks līdz kombinētam notikumam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu bez letāla iznākuma, miokarda infarktu bez letāla iznākuma vai nestabilu stenokardiju, kad nepieciešama hospitalizācija) riska attiecība starp kanagliflozīnu (apvienojot abas devas) un aktīvo salīdzinošo zāļu un placebo kombināciju bija 0,91 (95 % TI: 0,68; 1,22); līdz ar to nebija pierādījumu, ka kanagliflozīns būtu saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar salīdzinošajām zālēm. Riska attiecība 100 mg un 300 mg vienreiz dienā lietotai devai bija līdzīga.

Asinsspiediens

Četrus 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolēto pētījumu (N=2 313) analīzē ārstēšana ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg radīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu attiecīgi par -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un mazāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu ar vidējām izmaiņām, ko radīja kanagliflozīns 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā, attiecīgi -2,1 mmHg un -2,5 mmHg, salīdzinājumā ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas pulsa izmaiņas netika konstatētas.

Pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %

Apakšpētījumā, kurā piedalījās pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %, lietojot kanagliflozīnu monoterapijā, sākotnējā HbA_{1c} vērtība (nav pielāgota placebo) ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā samazinājās attiecīgi par -2,13 % un -2,56 %.

METFORMĪNS

Prospektīvā nejausinātā (UKPDS) pētījumā ir pierādīts ieguvums ilgtermiņā, kādu 2. tipa cukura diabēta gadījumā rada intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc tam, kad diēta vien bija izrādījies nesekmīga, tika konstatēts:

- jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska būtisks samazinājums metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem), salīdzinot tikai ar diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, kā arī salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupu kombinēto rezultātu (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$;

- jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, $p=0,017$;
- kopējās mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), kā arī salīdzinājumā ar kombinēto rādītāju sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupās — 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,021$);
- miokarda infarkta absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Vokanamet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

VOKANAMET

Bioekvivalences pētījumos ar veselām pētāmajām personām pierādīts, ka Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg un 150 mg/1000 mg kombinētās tabletes ir bioekvivalentas vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietotām atbilstošām kanagliflozīna un metformīna devām.

Vokanamet 150 mg/1000 mg lietošana kopā ar uzturu neizmainīja kopējo kanagliflozīna sistēmisko iedarbību. Nemainījās metformīna zemlīknes laukums (AUC); tomēr vidējā metformīna koncentrācija plazmā, lietojot vienlaikus ar uzturu, bija par 16 % zemāka. Lietojot zāles pēc ēšanas, abiem komponentiem novērots ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (2 stundas kanagliflozīnam un 1 stunda metformīnam). Šīs pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Tā kā metformīnu ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu gastrointestinālo nevēlamo blakusparādību sastopamību, Vokanamet ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistīto gastrointestinālo nepanesamību.

KANAGLIFLOZĪNS

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas (T_{max} mediāna). Kanagliflozīna C_{max} plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķietamais terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) (ko izsaka kā vidējo vērtību $\pm$ standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi $10,6 \pm 2,13$ stundas un $13,1 \pm 3,28$ stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ kanagliflozīnu var lietot ēdienreīzu laikā vai ārpus tām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izklijes tilpums līdzsvara fāzē (V_d) pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 119 litri, kas liecina par plašu izklijedi audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie

olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir O-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus O-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

In vitro pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [^{14}C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un O-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepātiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt O-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockcroft–Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar NSGS, kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna $C_{\max}$ bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSGS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna $C_{\max}$ un AUC_{∞} vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi 107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pētījumi par kanagliflozīna farmakokinētiku pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfi transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analīzē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9*1/*3 nesātājiem un par 18 % UGT2B4*2/*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9*3/*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.

METFORMĪNS

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna hidrohlorīda tabletes lietošanas $C_{\max}$ tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā ($T_{\max}$). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir 50–60 % robežās. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20–30 %.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Izmantojot ieteiktās metformīna devas un lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna $C_{\max}$ nepārsniedza 5 $\mu\text{g/ml}$, arī lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un neaizkavē to. Pēc 850 mg tabletes perorālas lietošanas novēroja par 40 % zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25 % mazāku AUC un par 35 min ilgāku laiku, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izklijes nodaļums. Vidējais V_d bija 63–276 litri.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir >400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīna hidrohlorīds tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, renālais klīrenss ir samazināts atbilstoši kreatinīna vērtībai, tādēļ eliminācijas pusperiods ir ilgāks, kā rezultātā ir paaugstināta metformīna koncentrācija plazmā.

Pediatrikā populācija

Vienas devas pētījums: pēc vienas 500 mg metformīna hidrohlorīda devas lietošanas pediatrikajiem pacientiem konstatēti līdzīgi farmakokinētiskie raksturlielumi kā veseliem pieaugušajiem.

Vairāku devu pētījums: dati aprobežojas ar vienu pētījumu. Pēc atkārtotām, 7 dienu garumā divreiz dienā lietotām 500 mg devām pediatrikajiem pacientiem C_{max} un AUC_{0-t} bija attiecīgi aptuveni par 33 % un 40 % zemāka nekā pieaugušajiem ar cukura diabētu, kuriem 14 dienu garumā tika lietotas atkārtotas 500 mg devas divreiz dienā. Tā kā deva tiek titrēta individuāli atkarībā no glikēmiskās kontroles, šo datu klīniskais nozīmīgums ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija $\geq 5,9$ reizes pārsniedz kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbcija, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu

traktā; mehānismam vēltītajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizes pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidīga šūnu audzējus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidīga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vides riska novērtējums: ietekme uz vidi, ko radītu Vokanamet aktīvo vielu kanagliflozīna un metformīna lietošana, nav paredzama.

Kanagliflozīns/metformīns

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām tikai metformīns (300 mg/kg dienā) izraisīja iztrūkstošu/ nepilnīgu pārkaulošanos, savukārt tikai kanagliflozīnam (60 mg/kg dienā) šādas ietekmes nebija. Lietojot kanagliflozīnu/ metformīnu devā 60/300 mg/kg dienā (sistēmiskās iedarbības līmenis attiecīgi 11 un 13 reizi pārsniedz kanagliflozīna un metformīna sistēmisko iedarbību pēc 300/2000 mg devas lietošanas), minētā ietekme bija izteiktāka nekā tikai ar metformīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

50 mg/1000 mg:
Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu aizdari, indukcijas aizvalcējums un desikants. Pudelēs ir 20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielums:

1 x 20 apvalkoto tablešu

1 x 60 apvalkoto tablešu

180 (3 x 60) apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/004 (20 tablešu)

EU/1/14/918/005 (60 tablešu)

EU/1/14/918/006 (180 tablešu)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Tablete ir gaiši dzeltena, kapsulas formā, 21 mm gara, ar tūlītēju iedarbību, apvalkota un ar iespaidumu "CM" vienā pusē un "418" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vokanamet indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu kā papildlīdzeklis diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pienācīgi kontrolēts, lietojot tikai metformīnu maksimālajā panesamajā devā;
- pacientiem, kuri lieto maksimālo panesamo metformīna devu vienlaicīgi ar citiem glikozes koncentrāciju pazeminošiem līdzekļiem, tostarp insulīnu, ja tie nenodrošina pienācīgu glikēmijas kontroli (pieejamos datus par dažāda veida papildinošajām terapijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā);
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar kanagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Glikozes koncentrāciju pazeminošajā terapijā Vokanamet deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta aktuālo ārstēšanas shēmu, efektivitāti un panesamību un lietojot ieteicamo dienas devu, kas ir 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, un nepārsniedzot maksimālo ieteicamo metformīna dienas devu iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot maksimālo panesamo metformīna devu

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot metformīnu, ieteicamajai Vokanamet sākumdevai jāsaturs 50 mg kanagliflozīna divreiz dienā un jau lietotā metformīna deva vai tai tuvākā terapeitiski atbilstošā deva. Pacientiem, kuri panes tādu Vokanamet devu, kas satur 50 mg kanagliflozīna, un kuriem vajadzīga stingrāka glikēmiskā kontrole, devu var palielināt līdz tādām

Vokanamet preparātam, kas satur 150 mg kanagliflozīna divreiz dienā (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm, Vokanamet lietošana jāsāk ar tādām pašām kanagliflozīna un metformīna dienas devām, kādas jau tiek lietotas, vai ar tuvāko terapeitiski atbilstošo metformīna devu.

Pirms pacienta pārejas uz Vokanamet jāapsver iespēja veikt kanagliflozīna devas titrēšanu (pievienojot to optimālajai metformīna devai).

Pacientiem, kuri panes Vokanamet ar 50 mg kanagliflozīna, bet kuriem ir vajadzīga stingrāka glikēmijas kontrole, var apsvērt devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna.

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta Vokanamet deva no 50 mg kanagliflozīna uz 150 mg kanagliflozīna pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidruma zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Vokanamet lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Tā kā metformīns daļēji tiek izvadīts caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, Vokanamet lielākā vecumā jālieto piesardzīgi. Lai palīdzētu novērst ar metformīnu saistīto laktātacidozi, regulāri jāvērtē nieru darbības rādītāji, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Jāņem vērā ar kanagliflozīnu saistītais šķidruma zuduma risks (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR) ir robežās no 60 ml/min/1,73 m² līdz 90 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrenss (CrCl) ir robežās no 60 ml/min līdz 90 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR <60 ml/min/1,73 m² vai CrCl <60 ml/min; skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nav ieteicams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskās pieredzes par Vokanamet lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

Vokanamet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Vokanamet jālieto iekšķīgi divreiz dienā ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā. Tabletes jānorij veselas.

Ja aizmirsta viena deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, ja vien nav pietuvojies nākamās devas lietošanas laiks: tādā gadījumā pacientam jāizlaiž aizmirstā deva un jālieto zāles nākamajā regulāri plānotajā reizē.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt 6.1. apakšpunktu);
- diabētiskā ketoacidoze, diabētisks pirmskomas stāvoklis;
- vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi (pacientiem, kuriem eGFR ir <60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl ir <60 ml/min; (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- akūti stāvokļi, kuriem piemīt potenciāls izmainīt nieru funkciju, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja, neseno bijis miokarda infarkts, šoks;
- aknu darbības traucējumi, akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Vokanamet nav pētīts pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

Laktātacidoze

Laktātacidoze ir reta, bet smaga metabola komplikācija (ar augstu mirstību, ja netiek veikta steidzama ārstēšana), kuru var izraisīt metformīna uzkrāšanās. Laktātacidozes gadījumi, par kuriem ziņots, metformīnu lietojošiem pacientiem, radušies galvenokārt pacientiem, kuri slimojuši ar cukura diabētu un kuriem bijusi vērā ņemama nieru mazspēja. Laktātacidozes biežumu var un vajag mazināt, arī izvērtējot citus saistītos riska faktorus, piemēram, neapmierinošu diabēta kontroli, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu darbības traucējumus un jebkādas ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze

Ja parādās nespecifiski simptomi, piemēram, muskuļu krampji kopā ar gremošanas traucējumiem, piemēram, vēdersāpēm, un smagu astēniju, jāapsver laktātacidozes risks.

Minētajiem simptomiem var sekot acidotiska aizdusa, vēdersāpes, hipotermija un koma. Diagnostiskās laboratoriskās atrades ir pazemināta asins pH vērtība, laktātjonu līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu starpība un laktātjonu/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolo acidozi, ārstēšana ar šīm zālēm nekavējoties jāpārtrauc un pacients jāhospitalizē (skatīt 4.9. apakšpunktu). Ārstiem jābrīdina pacienti par laktātacidozes risku un simptomiem.

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm un metformīna uzkrāšanās var veicināt laktātacidozes rašanos, pirms ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam jānosaka eGFR vai kreatinīna klīrenss:

- vismaz reizi gadā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem;
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem, kuriem eGFR (kreatinīna klīrenss) atbilst normas apakšējai robežvērtībai, un gados vecākiem pacientiem.

Gados vecākiem pacientiem bieži ir asimptomātiski nieru darbības traucējumi. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģisko izmeklējumu gaitā var izraisīt nieru mazspēju. Tas var ierosināt metformīna uzkrāšanos, kas var paaugstināt laktācidozes risku. Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska procedūra

Tā kā Vokanamet satur metformīnu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānveida ķirurģiskajām operācijām, kurās paredzēts izmantot vispārējo, spinālo vai peridurālo anestēziju. Terapiju var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskas operācijas vai perorālas barības vielu uzņemšanas atsākšanas, turklāt tikai tad, ja ir konstatēti normāli nieru darbības rādītāji.

Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisms dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg dienas devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels eGFR vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks eGFR vērtības samazinājums (par $>30\%$), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cīļas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto Vokanamet, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežāks glikozes monitorings.

Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar Vokanamet nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās Vokanamet terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt Vokanamet lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu [LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai Vokanamet lietot nedrīkst. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, jāievēro piesardzība.

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi. Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reibona, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas) sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku eGFR vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšinfekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraižošana. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraižošana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšinfekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Vokanamet.

Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III pakāpes sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Vokanamet, tiks konstatēta glikoze urīnā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no aktīvajām vielām (kanagliflozīnu un metformīnu) atsevišķi. Kanagliflozīna (300 mg vienreiz dienā) un metformīna (2000 mg vienreiz dienā) vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kanagliflozīna vai metformīna farmakokinētiku.

KANAGLIFLOZĪNS

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri saņem cilpas diurētiskos līdzekļus.

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Vokanamet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirenzs) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija (laukums zem koncentrācijas-laika līknes, AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija (C_{max}). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdž Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna, divreiz dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik panes kanagliflozīnu pa 50 mg divreiz dienā un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna C_{max} , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

Dabigatrāns

Kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

Simvastatīns

Kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un C_{max} paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un C_{max} paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu statīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu, iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glībenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

1,5-AG tests

Kanagliflozīna izraisītā glikozes izdalīšanās ar urīnu palielināšana var maldinoši pazemināt 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeni, un glikēmijas kontroles izvērtēšanai 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultāti var nebūt ticami. Tādēļ Vokanamet lietojošiem pacientiem 1,5-AG testu nedrīkst izmantot glikēmijas kontroles izvērtēšanai. Sīkākas informācijas noskaidrošanai ieteicams sazināties ar 1,5-AG testa ražotāju.

METFORMĪNS

Neieteicamas kombinācijas

Alkohols

Tā kā Vokanamet sastāvā ietilpst aktīvā viela metformīns, akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā ir palielināts laktatācidozes risks (it īpaši badošanās, nepilnvērtīga uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumā; skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un alkoholu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskajos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā iespējama metformīna uzkrāšanās un laktatācidozes risks. Tādēļ Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc

izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katjonu zāles

Katjonu zāles, kas no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot uz vienām un tām pašām nieru tubulārajām transporta sistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots 400 mg devā divas reizes dienā, par 50 % palielināja metformīna AUC un par 81 % — C_{max} . Tādēļ, ja vienlaikus tiek lietotas katjonu dabas zāles, kuras no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm, jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana, devu koriģēšana ieteicamo devu robežās un izmaiņas diabēta ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, ar kurām jāievēro piesardzība lietošanā

Glikokortikoīdiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorrigē glikozes līmeni pazeminošo zāļu deva.

Tā kā diurētiskie līdzekļi (it īpaši cilpas diurētiskie līdzekļi) var pavājināt nieru darbību, tie var palielināt ar metformīnu saistītās laktācidozes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tikai kanagliflozīna vai Vokanamet lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Kanagliflozīna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vokanamet nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, Vokanamet lietošana ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Vokanamet aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Nav zināms, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas tikušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Vokanamet nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Vokanamet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem kanagliflozīnam vai metformīnam ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Vokanamet lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību,

kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

KANAGLIFLOZĪNS

Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 10 285 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacientam, kurš tika ārstēts ar kombinācijā ar metformīnu lietotu kanagliflozīnu. Turklāt ar 279 pacientiem, no kuriem 186 pacienti tika ārstēti ar papildus metformīna terapijai lietotu kanagliflozīnu, veikts 18 nedēļas ilgs, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums, kurā zāles lietoja divreiz dienā (50 mg vai 150 mg kanagliflozīna papildus terapijai ar 500 mg metformīna).

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n=2313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai $\geq 0,5$ % no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 1. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem (N=2313), kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$), ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo kontrolētos pētījumos^a un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā

<i>Orgānu sistēmu klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu
retāk	Dehidratācija*
reti	Diabētiska ketoacidoze**
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Posturāls reibonis*, samaņas zaudēšana*
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija*
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	Aizcietējums, slāpes ^b , slikta dūša

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
retāk	Izsitumi ^c , nātrene
nav zināms	Angioedēma ^d
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	Kaula lūzums ^e
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Poliūrija vai pollakiūrija ^f , urīnceļu infekcija (pēc zāļu reģistrācijas ziņots par pielonefritu un urosepsi)
retāk	Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze ^{**} , ^g
bieži	Balanīts vai balanopostīts ^{**} , ^h
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži	Dislipidēmija ⁱ , palielināts hematokrīts ^{**} , ^j
retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{**} , ^k , paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{**} , ^l , paaugstināts kālija līmenis asinīs ^{**} , ^m , paaugstināts fosfātu līmenis asinīs ⁿ

* Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu.

** Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^a Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no ≥ 55 līdz ≤ 80 gadu vecumam; pacienti ar palielinātu KV risku] kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

^b Termins "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

^c Termins "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi ar kanagliflozīnu.

^e Par kaula lūzumu ziņots 0,7 % un 0,6 % pacientu attiecīgi 100 mg un 300 mg kanagliflozīna grupā, salīdzinot ar 0,3 % pētījuma dalībnieku placebo grupā. Papildu informāciju skatīt apakšpunktā par kaula lūzumu turpmāk.

^f Termins "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.

^g Termins "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšinfekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

^h Termins "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

ⁱ Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: kopējam holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.

^j Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.

^k Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

^l Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.

^m Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.

ⁿ Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zaudēšana), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā, kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks cukura diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā bija 2,8 %, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā — 4,6 %, bet placebo grupā — 1,9 %.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktorus, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N=9439) par pacientiem no astoņiem kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija starp pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m², kā arī starp pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi. Starp pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, to sastopamība bija 3,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,8 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 4,7 % kontroles grupā. Starp pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl no 30 līdz 60 ml/min, to sastopamība bija 4,8 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,1 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, to sastopamība bija 4,9 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,7 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli

Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšinfekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Candida izraisītu balanītu vai balanopostītu novēroja attiecīgi 4,2 % un 3,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto vīriešu dzimuma pacientu, atšķirībā no 0,6 % vīriešu dzimuma pacientu placebo grupā. 0,9 % kanagliflozīnu lietojošo vīriešu dzimuma pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Kopumā kanagliflozīna lietošanu *Candida* izraisīta

balanīta vai balanopostīta dēļ pārtrauca 0,5 % vīriešu dzimuma pacientu. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamu blakusparādību biežumu. Pacientiem bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lieto kanagliflozīnu.

Kaula lūzums

Sirds un asinsvadu slimību pētījumā, kurā piedalījās 4 327 pacienti ar zināmu vai augstu kardiovaskulārās slimības risku, kaula lūzuma sastopamība bija 1,6, 1,6 un 1,1 gadījums uz zāļu iedarbības 100 pacientgadiem attiecīgi 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo grupā, un sākotnēji lūzumu biežuma atšķirību novēroja pirmajās 26 terapijas nedēļās. Citos 2.tipa cukura diabēta pētījumos par kanagliflozīnu, kuros iesaistīja vispārēju cukura diabēta slimnieku grupu (aptuveni 5 800 pacienti), nenovēroja lūzuma riska atšķirību, salīdzinot ar kontroli. Pēc 104 terapijas nedēļām kanagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz kaulu minerālblīvumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Apvienotā analīzē par astoņiem ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un kontroles grupā bija attiecīgi 4,9 %, 8,7 % un 2,6 %. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par eGFR vērtības samazinājumu (attiecīgi par -3,6 % un -5,2 %); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija -3,0 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Metformīns

2. tabulā pēc OSK un biežuma kategorijas minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri saņēmuši metformīnu monoterapijas veidā, un kas nav novērotas pacientiem, kuri saņēmuši kanagliflozīnu. Informācija par biežuma kategorijām ir balstīta uz metformīna zāļu aprakstā pieejamo informāciju.

2. tabula. Metformīna nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas periodā

<i>Orgānu sistēmas klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti reti	Laktātacidoze, B ₁₂ , vitamīna deficīts ^a
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Garšas traucējumi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^b
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti reti	Eritēma, nieze, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
ļoti reti	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes, hepatīts

^a Ilgstoša ārstēšana ar metformīnu bijusi saistīta ar samazinātu B₁₂ vitamīna uzsūkšanos, kas ļoti retos gadījumos var izraisīt klīniski nozīmīgu B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, megaloblastisko anēmiju).

^b Gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes un ēstgribas zudums, biežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kanagliflozīns

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

Metformīns

Hipoglikēmija ar metformīna hidrohlorīda devām līdz 85 g nav novērota, tomēr šādos gadījumos ir radusies laktatācidoze. Lielas metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktatācidoze. Laktatācidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Visefektīvākā metode laktātjonu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

Terapija

Vokanamet pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktātjonu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretdiabēta līdzekļi, perorālu hipoglikemizējošu līdzekļu kombinācijas. ATĶ kods: A10BD16.

Darbības mehānisms

Vokanamet ir kombinācija, kuru veido divas glikozes līmeni pazeminošas zāles ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu: SGLT2 transportproteīna inhibitoru kanagliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīna hidrohlorīds.

KANAGLIFLOZĪNS

SGLT2 transportproteīns, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību (RT_G) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar devu 100 mg vienreiz dienā. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš SGLT1 transportproteīna inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

METFORMĪNS

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties saskaņā ar trīs mehānismiem:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos tas palielina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- tas kavē glikozes uzsūkšanos zarnu traktā.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina membrānu glikozes transporta molekulu GLUT-1 un GLUT-4 transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu. Tas pierādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-H un triglicerīdu līmeni.

Kanagliflozīna farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga RT_G vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā RT_G vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās RT_G vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku. RT_G sliekšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz 476 kcal zudumu dienā. RT_G vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti <400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir pētīta kanagliflozīna un metformīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kad tikai ar metformīna vai metformīna un citu glikozes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu nav iespējams nodrošināt pienācīgu kontroli.

Klīniskās efektivitātes pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr ir pierādīta Vokanamet un vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietota kanagliflozīna un metformīna bioekvivalence veselām pētāmajām personām.

KANAGLIFLOZĪNS

Deviņos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu kanagliflozīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10285 ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacients, kas ārstēti ar kanagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu. Ar kanagliflozīnu ārstēto pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 4 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 16 % pacientu bija spāņu izcelsmes. Aptuveni 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3082 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 510 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kā zāles papildus insulīnam un kā monoterapiju (3. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA_{1c} , tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta glikozētā hemoglobīna (HbA_{1c}) vērtība $< 7\%$, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose - FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose - PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^a

Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Placebo + metformīns (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums		Placebo + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=156)
	100 mg (N=156)	300 mg (N=157)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c

Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Terapija papildus insulīnam^d (18 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + insulīns		Placebo + insulīns (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (97,5 % TI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

Īpaši tam paredzētā pētījumā pierādīts, ka divreiz dienā lietots kanagliflozīns 50 mg vai 150 mg devā divkāršās terapijas veidā kopā ar metformīnu izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgus (p <0,001) glikēmijas kontroles rezultātus, salīdzinot ar placebo, tai skaitā HbA_{1c} līmeni, to pacientu procentuālo daudzumu, kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %, FPG samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un ķermeņa masas samazināšanās, kā redzams 4. tabulā.

4. tabula. Ar placebo kontrolēta klīniskā pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot kanagliflozīnu divreiz dienā^a

	Kanagliflozīns		Placebo (N=93)
	50 mg divreiz dienā (N=93)	150 mg divreiz dienā (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	7,63	7,53	7,66
Izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģētā vidējā vērtība)	-0,45	-0,61	-0,01

Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
To pacientu daudzums (%), kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Ķermeņa masa			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība), kg	90,59	90,44	90,37
Izmaiņas procentos, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģēta vidējā vērtība)	-2,8	-3,2	-0,6
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā pacientu grupa, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d p=0,013, salīdzinot ar placebo.

Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkārtšajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskārtšajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (5. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā divkārtšajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki (p<0,05) HbA_{1c} samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskārtšajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu (p<0,05) un izteiktāku (p<0,05) HbA_{1c} vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli^a

Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkārtšajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	53,6	60,1	55,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)		
	Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=377)	Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12	8,13
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03	-0,66
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	47,6	35,3
Ķermeņa masa		
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,05.

^c Nav piemērojams.

^d p<0,001.

Īpašas pacientu grupas

Divos pētījumos ar augsta riska grupu pārstāvjiem (gados vecāki pacienti un pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām vai augstu šādu slimību risku) kanagliflozīns tika pievienots pacientu tābrīža stabilajai ārstēšanai shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no ≥55 gadiem līdz ≤80 gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz ≤80 gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā tika novērotas statistiski nozīmīgas (p<0,001) HbA_{1c} izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandialās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

Kermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, lietojot divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus metformīnam, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgos, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N=208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

Kardiovaskulārais drošums

2. un 3. fāzes pētījumos tika veikta iepriekš noteikta starpperioda metaanalīze par atzītiem nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem 9632 pacientiem, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, tostarp par 4327 pacientiem (44,9 %), kuriem bija kardiovaskulāra slimība vai augsts kardiovaskulāro slimību risks un kuri piedalījās vienlaikus notiekošajā kardiovaskulārajā pētījumā. Saliktā primārā mērķa kritērija (laiks līdz kombinētam notikumam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu bez letāla iznākuma, miokarda infarktu bez letāla iznākuma vai nestabilu stenokardiju, kad nepieciešama hospitalizācija) riska attiecība starp kanagliflozīnu (apvienojot abas devas) un aktīvo salīdzinošo zāļu un placebo kombināciju bija 0,91 (95 % TI: 0,68; 1,22); līdz ar to nebija pierādījumu, ka kanagliflozīns būtu saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar salīdzinošajām zālēm. Riska attiecība 100 mg un 300 mg vienreiz dienā lietotai devai bija līdzīga.

Asinsspiediens

Četrus 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolēto pētījumu (N=2 313) analīzē ārstēšana ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg radīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu attiecīgi par -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un mazāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu ar vidējām izmaiņām, ko radīja kanagliflozīns 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā, attiecīgi -2,1 mmHg un -2,5 mmHg, salīdzinājumā ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas pulsa izmaiņas netika konstatētas.

Pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %

Apakšpētījumā, kurā piedalījās pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %, lietojot kanagliflozīnu monoterapijā, sākotnējā HbA_{1c} vērtība (nav pielāgota placebo) ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā samazinājās attiecīgi par -2,13 % un -2,56 %.

METFORMĪNS

Prospektīvā nejausinātā (UKPDS) pētījumā ir pierādīts ieguvums ilgtermiņā, kādu 2. tipa cukura diabēta gadījumā rada intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc tam, kad diēta vien bija izrādījies nesekmīga, tika konstatēts:

- jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska būtisks samazinājums metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem), salīdzinot tikai ar diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, kā arī salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupu kombinēto rezultātu (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$;

- jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, $p=0,017$;
- kopējās mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), kā arī salīdzinājumā ar kombinēto rādītāju sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupās — 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,021$);
- miokarda infarkta absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Vokanamet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

VOKANAMET

Bioekvivalences pētījumos ar veselām pētāmajām personām pierādīts, ka Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg un 150 mg/1000 mg kombinētās tabletes ir bioekvivalentas vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietotām atbilstošām kanagliflozīna un metformīna devām.

Vokanamet 150 mg/1000 mg lietošana kopā ar uzturu neizmainīja kopējo kanagliflozīna sistēmisko iedarbību. Nemainījās metformīna zemlīknes laukums (AUC); tomēr vidējā metformīna koncentrācija plazmā, lietojot vienlaikus ar uzturu, bija par 16 % zemāka. Lietojot zāles pēc ēšanas, abiem komponentiem novērots ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (2 stundas kanagliflozīnam un 1 stunda metformīnam). Šīs pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Tā kā metformīnu ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu gastrointestinālo nevēlamo blakusparādību sastopamību, Vokanamet ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistīto gastrointestinālo nepanesamību.

KANAGLIFLOZĪNS

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas (T_{max} mediāna). Kanagliflozīna C_{max} plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķietamais terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) (ko izsaka kā vidējo vērtību $\pm$ standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi $10,6 \pm 2,13$ stundas un $13,1 \pm 3,28$ stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ kanagliflozīnu var lietot ēdienreīzu laikā vai ārpus tām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izklijes tilpums līdzsvara fāzē (V_d) pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 119 litri, kas liecina par plašu izklijedi audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie

olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir O-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus O-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

In vitro pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un O-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepātiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt O-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockcroft–Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl $\geq$ 80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar NSGS, kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna C_{max} bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSGS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna C_{max} un AUC_{∞} vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi 107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pētījumi par kanagliflozīna farmakokinētiku pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfi transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analīzē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9*1/*3 nesātājiem un par 18 % UGT2B4*2/*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9*3/*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.

METFORMĪNS

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna hidrohlorīda tabletes lietošanas $C_{\max}$ tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā ($T_{\max}$). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir 50–60 % robežās. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20–30 %.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Izmantojot ieteiktās metformīna devas un lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna $C_{\max}$ nepārsniedza 5 $\mu\text{g/ml}$, arī lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un neaizkavē to. Pēc 850 mg tabletes perorālas lietošanas novēroja par 40 % zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25 % mazāku AUC un par 35 min ilgāku laiku, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izklijes nodaļums. Vidējais V_d bija 63–276 litri.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir >400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīna hidrohlorīds tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, renālais klīrenss ir samazināts atbilstoši kreatinīna vērtībai, tādēļ eliminācijas pusperiods ir ilgāks, kā rezultātā ir paaugstināta metformīna koncentrācija plazmā.

Pediatriskā populācija

Vienas devas pētījums: pēc vienas 500 mg metformīna hidrohlorīda devas lietošanas pediatriskajiem pacientiem konstatēti līdzīgi farmakokinētiskie raksturlielumi kā veseliem pieaugušajiem.

Vairāku devu pētījums: dati aprobežojas ar vienu pētījumu. Pēc atkārtotām, 7 dienu garumā divreiz dienā lietotām 500 mg devām pediatriskajiem pacientiem C_{max} un AUC_{0-t} bija attiecīgi aptuveni par 33 % un 40 % zemāka nekā pieaugušajiem ar cukura diabētu, kuriem 14 dienu garumā tika lietotas atkārtotas 500 mg devas divreiz dienā. Tā kā deva tiek titrēta individuāli atkarībā no glikēmiskās kontroles, šo datu klīniskais nozīmīgums ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija $\geq 5,9$ reizes pārsniedz kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbciju, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu

traktā; mehānismam vēltītajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizes pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidīga šūnu audzējus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidīga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vides riska novērtējums: ietekme uz vidi, ko radītu Vokanamet aktīvo vielu kanagliflozīna un metformīna lietošana, nav paredzama.

Kanagliflozīns/metformīns

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām tikai metformīns (300 mg/kg dienā) izraisīja iztrūkstošu/ nepilnīgu pārkaulošanos, savukārt tikai kanagliflozīnam (60 mg/kg dienā) šādas ietekmes nebija. Lietojot kanagliflozīnu/ metformīnu devā 60/300 mg/kg dienā (sistēmiskās iedarbības līmenis attiecīgi 11 un 13 reizi pārsniedz kanagliflozīna un metformīna sistēmisko iedarbību pēc 300/2000 mg devas lietošanas), minētā ietekme bija izteiktāka nekā tikai ar metformīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

150 mg/850 mg:
Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu aizdari, indukcijas aizvalcējums un desikants. Pudelēs ir 20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielums:

1 x 20 apvalkoto tablešu

1 x 60 apvalkoto tablešu

180 (3 x 60) apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/007 (20 tablešu)

EU/1/14/918/008 (60 tablešu)

EU/1/14/918/009 (180 tablešu)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Tablete ir violeta, kapsulas formā, 22 mm gara, ar tūlītēju iedarbību, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “611” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vokanamet indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu kā papildlīdzeklis diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pienācīgi kontrolēts, lietojot tikai metformīnu maksimālajā panesamajā devā;
- pacientiem, kuri lieto maksimālo panesamo metformīna devu vienlaicīgi ar citiem glikozes koncentrāciju pazeminošiem līdzekļiem, tostarp insulīnu, ja tie nenodrošina pienācīgu glikēmijas kontroli (pieejamos datus par dažāda veida papildinošajām terapijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā);
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar kanagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Glikozes koncentrāciju pazeminošajā terapijā Vokanamet deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta aktuālo ārstēšanas shēmu, efektivitāti un panesamību un lietojot ieteicamo dienas devu, kas ir 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, un nepārsniedzot maksimālo ieteicamo dienas devu metformīna iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot maksimālo panesamo metformīna devu

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot metformīnu, ieteicamajai Vokanamet sākumdevai jāsaturs 50 mg kanagliflozīna divreiz dienā un jau lietotā metformīna deva vai tai tuvākā terapeitiski atbilstošā deva. Pacientiem, kuri panes tādu Vokanamet devu, kas satur 50 mg kanagliflozīna, un kuriem vajadzīga stingrāka glikēmiskā kontrole, devu var palielināt līdz tādām

Vokanamet preparātam, kas satur 150 mg kanagliflozīna divreiz dienā (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm, Vokanamet lietošana jāsāk ar tādām pašām kanagliflozīna un metformīna dienas devām, kādas jau tiek lietotas, vai ar tuvāko terapeitiski atbilstošo metformīna devu.

Pirms pacienta pārejas uz Vokanamet jāapsver iespēja veikt kanagliflozīna devas titrēšanu (pievienojot to optimālajai metformīna devai).

Pacientiem, kuri panes Vokanamet ar 50 mg kanagliflozīna, bet kuriem ir vajadzīga stingrāka glikēmijas kontrole, var apsvērt devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna.

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta Vokanamet deva no 50 mg kanagliflozīna uz 150 mg kanagliflozīna pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidruma zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Vokanamet lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadus veci)

Tā kā metformīns daļēji tiek izvadīts caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, Vokanamet lielākā vecumā jālieto piesardzīgi. Lai palīdzētu novērst ar metformīnu saistīto laktātacidozi, regulāri jāvērtē nieru darbības rādītāji, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Jāņem vērā ar kanagliflozīnu saistītais šķidruma zuduma risks (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR) ir robežās no 60 ml/min/1,73 m² līdz 90 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrenss (CrCl) ir robežās no 60 ml/min līdz 90 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR <60 ml/min/1,73 m² vai CrCl <60 ml/min; skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet nav ieteicams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskās pieredzes par Vokanamet lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

Vokanamet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Vokanamet jālieto iekšķīgi divreiz dienā ēdienreīžu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā. Tabletes jānorij veselas.

Ja aizmirsta viena deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, ja vien nav pietuvojies nākamās devas lietošanas laiks: tādā gadījumā pacientam jāizlaiž aizmirstā deva un jālieto zāles nākamajā regulāri plānotajā reizē.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt 6.1. apakšpunktu);
- diabētiskā ketoacidoze, diabētisks pirmskomas stāvoklis;
- vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi (pacientiem, kuriem eGFR ir <60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl ir <60 ml/min; (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- akūti stāvokļi, kuriem piemīt potenciāls izmainīt nieru funkciju, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja, neseno bijis miokarda infarkts, šoks;
- aknu darbības traucējumi, akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Vokanamet nav pētīts pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

Laktācidoze

Laktācidoze ir reta, bet smaga metabola komplikācija (ar augstu mirstību, ja netiek veikta steidzama ārstēšana), kuru var izraisīt metformīna uzkrāšanās. Laktācidozes gadījumi, par kuriem ziņots, metformīnu lietojošiem pacientiem, radušies galvenokārt pacientiem, kuri slimojuši ar cukura diabētu un kuriem bijusi vērā ņemama nieru mazspēja. Laktācidozes biežumu var un vajag mazināt, arī izvērtējot citus saistītos riska faktorus, piemēram, neapmierinošu diabēta kontroli, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu darbības traucējumus un jebkādas ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnoze

Ja parādās nespecifiski simptomi, piemēram, muskuļu krampji kopā ar gremošanas traucējumiem, piemēram, vēdersāpēm, un smagu astēniju, jāapsver laktācidozes risks.

Minētajiem simptomiem var sekot acidotiska aizdusa, vēdersāpes, hipotermija un koma. Diagnostiskās laboratoriskās atrades ir pazemināta asins pH vērtība, laktātjonu līmenis plazmā virs 5 mmol/l un palielināta anjonu starpība un laktātjonu/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolo acidozi, ārstēšana ar šīm zālēm nekavējoties jāpārtrauc un pacients jāhospitalizē (skatīt 4.9. apakšpunktu). Ārstiem jābrīdina pacienti par laktācidozes risku un simptomiem.

Nieru darbība

Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm un metformīna uzkrāšanās var veicināt laktācidozes rašanos, pirms ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam jānosaka eGFR vai kreatinīna klīrenss:

- vismaz reizi gadā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem;
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem, kuriem eGFR (kreatinīna klīrenss) atbilst normas apakšējai robežvērtībai, un gados vecākiem pacientiem.

Gados vecākiem pacientiem bieži ir asimptomātiski nieru darbības traucējumi. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģisko izmeklējumu gaitā var izraisīt nieru mazspēju. Tas var ierosināt metformīna uzkrāšanos, kas var paaugstināt laktācidozes risku. Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska procedūra

Tā kā Vokanamet satur metformīnu, terapija jāpārtrauc 48 stundas pirms plānveida ķirurģiskajām operācijām, kurās paredzēts izmantot vispārējo, spinālo vai peridurālo anestēziju. Terapiju var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskas operācijas vai perorālas barības vielu uzņemšanas atsākšanas, turklāt tikai tad, ja ir konstatēti normāli nieru darbības rādītāji.

Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisms dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg dienas devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels eGFR vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks eGFR vērtības samazinājums (par $>30\%$), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cīļas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto Vokanamet, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežāks glikozes monitorings.

Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar Vokanamet nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās Vokanamet terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt Vokanamet lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu [LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai Vokanamet lietot nedrīkst. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, jāievēro piesardzība.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi. Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reibona, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas) sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku eGFR vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšinfekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraižošana. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraižošana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšinfekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Vokanamet.

Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III pakāpes sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Vokanamet, tiks konstatēta glikoze urīnā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no aktīvajām vielām (kanagliflozīnu un metformīnu) atsevišķi. Kanagliflozīna (300 mg vienreiz dienā) un metformīna (2000 mg vienreiz dienā) vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kanagliflozīna vai metformīna farmakokinētiku.

KANAGLIFLOZĪNS

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri saņem cilpas diurētiskos līdzekļus.

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Vokanamet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirenzs) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija (laukums zem koncentrācijas-laika līknes, AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija (C_{max}). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna, divreiz dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik panes kanagliflozīnu pa 50 mg divreiz dienā un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna C_{max} , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

Dabigatrāns

Kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

Simvastatīns

Kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un C_{max} paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un C_{max} paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu statīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu, iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glībenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

1,5-AG tests

Kanagliflozīna izraisītā glikozes izdalīšanās ar urīnu palielināšana var maldinoši pazemināt 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeni, un glikēmijas kontroles izvērtēšanai 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultāti var nebūt ticami. Tādēļ Vokanamet lietojošiem pacientiem 1,5-AG testu nedrīkst izmantot glikēmijas kontroles izvērtēšanai. Sīkākas informācijas noskaidrošanai ieteicams sazināties ar 1,5-AG testa ražotāju.

METFORMĪNS

Neieteicamas kombinācijas

Alkohols

Tā kā Vokanamet sastāvā ietilpst aktīvā viela metformīns, akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā ir palielināts laktatācidozes risks (it īpaši badošanās, nepilnvērtīga uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumā; skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un alkoholu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskajos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā iespējama metformīna uzkrāšanās un laktatācidozes risks. Tādēļ Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt agrāk kā 48 stundas pēc

izmeklējuma, turklāt tikai pēc tam, kad atkārtoti novērtēta un par normālu atzīta nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katjonu zāles

Katjonu zāles, kas no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot uz vienām un tām pašām nieru tubulārajām transporta sistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots 400 mg devā divas reizes dienā, par 50 % palielināja metformīna AUC un par 81 % — C_{max} . Tādēļ, ja vienlaikus tiek lietotas katjonu dabas zāles, kuras no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm, jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana, devu koriģēšana ieteicamo devu robežās un izmaiņas diabēta ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, ar kurām jāievēro piesardzība lietošanā

Glikokortikoīdiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorģē glikozes līmeni pazeminošo zāļu deva.

Tā kā diurētiskie līdzekļi (it īpaši cilpas diurētiskie līdzekļi) var pavājināt nieru darbību, tie var palielināt ar metformīnu saistītās laktātacidozes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tikai kanagliflozīna vai Vokanamet lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Kanagliflozīna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vokanamet nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, Vokanamet lietošana ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Vokanamet aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Nav zināms, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas tikušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Vokanamet nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Vokanamet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem kanagliflozīnam vai metformīnam ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Vokanamet lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību,

kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

KANAGLIFLOZĪNS

Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 10 285 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacientam, kurš tika ārstēts ar kombinācijā ar metformīnu lietotu kanagliflozīnu. Turklāt ar 279 pacientiem, no kuriem 186 pacienti tika ārstēti ar papildus metformīna terapijai lietotu kanagliflozīnu, veikts 18 nedēļas ilgs, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums, kurā zāles lietoja divreiz dienā (50 mg vai 150 mg kanagliflozīna papildus terapijai ar 500 mg metformīna).

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n=2313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai $\geq 0,5$ % no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 1. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem (N=2313), kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo kontrolētos pētījumos^a un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā

<i>Orgānu sistēmu klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu
retāk	Dehidratācija*
reti	Diabētiska ketoacidoze**
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Posturāls reibonis*, samaņas zaudēšana*
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija*
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	Aizcietējums, slāpes ^b , slikta dūša

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
retāk	Izsitumi ^c , nātrene
nav zināms	Angioedēma ^d
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	Kaula lūzums ^e
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Poliūrija vai pollakiūrija ^f , urīnceļu infekcija (pēc zāļu reģistrācijas ziņots par pielonefritu un urosepsi)
retāk	Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze ^{**} , ^g
bieži	Balanīts vai balanopostīts ^{**} , ^h
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži	Dislipidēmija ⁱ , palielināts hematokrīts ^{**} , ^j
retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{**} , ^k , paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{**} , ^l , paaugstināts kālija līmenis asinīs ^{**} , ^m , paaugstināts fosfātu līmenis asinīs ⁿ

* Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu.

** Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^a Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no ≥ 55 līdz ≤ 80 gadu vecumam; pacienti ar palielinātu KV risku] kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

^b Termins "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

^c Termins "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi ar kanagliflozīnu.

^e Par kaula lūzumu ziņots 0,7 % un 0,6 % pacientu attiecīgi 100 mg un 300 mg kanagliflozīna grupā, salīdzinot ar 0,3 % pētījuma dalībnieku placebo grupā. Papildu informāciju skatīt apakšpunktā par kaula lūzumu turpmāk.

^f Termins "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.

^g Termins "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšinfekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

^h Termins "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.

ⁱ Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: kopējam holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.

^j Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.

^k Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

^l Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.

^m Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.

ⁿ Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zaudēšana), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā, kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks cukura diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā bija 2,8 %, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā — 4,6 %, bet placebo grupā — 1,9 %.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktorus, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N=9439) par pacientiem no astoņiem kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija starp pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m², kā arī starp pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi. Starp pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, to sastopamība bija 3,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,8 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 4,7 % kontroles grupā. Starp pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl no 30 līdz 60 ml/min, to sastopamība bija 4,8 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,1 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, to sastopamība bija 4,9 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā grupā un 8,7 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli

Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšinfekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Candida izraisītu balanītu vai balanopostītu novēroja attiecīgi 4,2 % un 3,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto vīriešu dzimuma pacientu, atšķirībā no 0,6 % vīriešu dzimuma pacientu placebo grupā. 0,9 % kanagliflozīnu lietojošo vīriešu dzimuma pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Kopumā kanagliflozīna lietošanu *Candida* izraisīta

balanīta vai balanopostīta dēļ pārtrauca 0,5 % vīriešu dzimuma pacientu. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamu blakusparādību biežumu. Pacientiem bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lieto kanagliflozīnu.

Kaula lūzums

Sirds un asinsvadu slimību pētījumā, kurā piedalījās 4 327 pacienti ar zināmu vai augstu kardiovaskulārās slimības risku, kaula lūzuma sastopamība bija 1,6, 1,6 un 1,1 gadījums uz zāļu iedarbības 100 pacientgadiem attiecīgi 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo grupā, un sākotnēji lūzumu biežuma atšķirību novēroja pirmajās 26 terapijas nedēļās. Citos 2.tipa cukura diabēta pētījumos par kanagliflozīnu, kuros iesaistīja vispārēju cukura diabēta slimnieku grupu (aptuveni 5 800 pacienti), nenovēroja lūzuma riska atšķirību, salīdzinot ar kontroli. Pēc 104 terapijas nedēļām kanagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz kaulu minerālblīvumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Apvienotā analīzē par astoņiem ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un kontroles grupā bija attiecīgi 4,9 %, 8,7 % un 2,6 %. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par eGFR vērtības samazinājumu (attiecīgi par -3,6 % un -5,2 %); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija -3,0 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Metformīns

2. tabulā pēc OSK un biežuma kategorijas minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri saņēmuši metformīnu monoterapijas veidā, un kas nav novērotas pacientiem, kuri saņēmuši kanagliflozīnu. Informācija par biežuma kategorijām ir balstīta uz metformīna zāļu aprakstā pieejamo informāciju.

2. tabula. Metformīna nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas periodā

<i>Orgānu sistēmas klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti reti	Laktātacidoze, B ₁₂ , vitamīna deficīts ^a
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Garšas traucējumi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^b
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti reti	Eritēma, nieze, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
ļoti reti	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes, hepatīts

^a Ilgstoša ārstēšana ar metformīnu bijusi saistīta ar samazinātu B₁₂ vitamīna uzsūkšanos, kas ļoti retos gadījumos var izraisīt klīniski nozīmīgu B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, megaloblastisko anēmiju).

^b Gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes un ēstgribas zudums, biežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kanagliflozīns

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

Metformīns

Hipoglikēmija ar metformīna hidrohlorīda devām līdz 85 g nav novērota, tomēr šādos gadījumos ir radusies laktatācidoze. Lielas metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktatācidoze. Laktatācidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Visefektīvākā metode laktātu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

Terapija

Vokanamet pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktātu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pret diabēta līdzekļi, perorālu hipoglikemizējošu līdzekļu kombinācijas. ATĶ kods: A10BD16.

Darbības mehānisms

Vokanamet ir kombinācija, kuru veido divas glikozes līmeni pazeminošas zāles ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu: SGLT2 transportproteīna inhibitoru kanagliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīna hidrohlorīds.

KANAGLIFLOZĪNS

SGLT2 transportproteīns, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību (RT_G) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar devu 100 mg vienreiz dienā. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš SGLT1 transportproteīna inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

METFORMĪNS

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties saskaņā ar trīs mehānismiem:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos tas palielina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- tas kavē glikozes uzsūkšanos zarnu traktā.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina membrānu glikozes transporta molekulu GLUT-1 un GLUT-4 transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu. Tas pierādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-H un triglicerīdu līmeni.

Kanagliflozīna farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga RT_G vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā RT_G vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās RT_G vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku. RT_G sliekšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz 476 kcal zudumu dienā. RT_G vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti <400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir pētīta kanagliflozīna un metformīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kad tikai ar metformīna vai metformīna un citu glikozes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu nav iespējams nodrošināt pienācīgu kontroli.

Klīniskās efektivitātes pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr ir pierādīta Vokanamet un vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietota kanagliflozīna un metformīna bioekvivalence veselām pētāmajām personām.

KANAGLIFLOZĪNS

Deviņos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu kanagliflozīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10285 ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacients, kas ārstēti ar kanagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu. Ar kanagliflozīnu ārstēto pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 4 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 16 % pacientu bija spāņu izcelsmes. Aptuveni 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3082 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 510 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kā zāles papildus insulīnam un kā monoterapiju (3. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA_{1c} , tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta glikozētā hemoglobīna (HbA_{1c}) vērtība $< 7\%$, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose - FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose - PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^a

Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Placebo + metformīns (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums		Placebo + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=156)
	100 mg (N=156)	300 mg (N=157)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c

Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Terapija papildus insulīnam^d (18 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + insulīns		Placebo + insulīns (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (97,5 % TI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

Īpaši tam paredzētā pētījumā pierādīts, ka divreiz dienā lietots kanagliflozīns 50 mg vai 150 mg devā divkāršās terapijas veidā kopā ar metformīnu izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgus (p <0,001) glikēmijas kontroles rezultātus, salīdzinot ar placebo, tai skaitā HbA_{1c} līmeni, to pacientu procentuālo daudzumu, kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %, FPG samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un ķermeņa masas samazināšanās, kā redzams 4. tabulā.

4. tabula. Ar placebo kontrolēta klīniskā pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot kanagliflozīnu divreiz dienā^a

	Kanagliflozīns		Placebo (N=93)
	50 mg divreiz dienā (N=93)	150 mg divreiz dienā (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	7,63	7,53	7,66
Izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģētā vidējā vērtība)	-0,45	-0,61	-0,01

Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
To pacientu daudzums (%), kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Ķermeņa masa			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība), kg	90,59	90,44	90,37
Izmaiņas procentos, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģēta vidējā vērtība)	-2,8	-3,2	-0,6
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā pacientu grupa, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā.

^b p<0,001, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d p=0,013, salīdzinot ar placebo.

Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkārtšajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskārtšajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (5. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā divkārtšajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki (p<0,05) HbA_{1c} samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskārtšajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu (p<0,05) un izteiktāku (p<0,05) HbA_{1c} vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli^a

Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkārtšajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	53,6	60,1	55,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)		
	Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=377)	Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12	8,13
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03	-0,66
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība <7 %	47,6	35,3
Kermeņa masa		
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p<0,05.

^c Nav piemērojams.

^d p<0,001.

Īpašas pacientu grupas

Divos pētījumos ar augsta riska grupu pārstāvjiem (gados vecāki pacienti un pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām vai augstu šādu slimību risku) kanagliflozīns tika pievienots pacientu tābrīža stabilajai ārstēšanai shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no ≥55 gadiem līdz ≤80 gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz ≤80 gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā tika novērotas statistiski nozīmīgas (p<0,001) HbA_{1c} izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandialās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

Kermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, lietojot divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus metformīnam, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgos, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N=208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

Kardiovaskulārais drošums

2. un 3. fāzes pētījumos tika veikta iepriekš noteikta starpperioda metaanalīze par atzītiem nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem 9632 pacientiem, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, tostarp par 4327 pacientiem (44,9 %), kuriem bija kardiovaskulāra slimība vai augsts kardiovaskulāro slimību risks un kuri piedalījās vienlaikus notiekošajā kardiovaskulārajā pētījumā. Saliktā primārā mērķa kritērija (laiks līdz kombinētam notikumam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu bez letāla iznākuma, miokarda infarktu bez letāla iznākuma vai nestabilu stenokardiju, kad nepieciešama hospitalizācija) riska attiecība starp kanagliflozīnu (apvienojot abas devas) un aktīvo salīdzinošo zāļu un placebo kombināciju bija 0,91 (95 % TI: 0,68; 1,22); līdz ar to nebija pierādījumu, ka kanagliflozīns būtu saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar salīdzinošajām zālēm. Riska attiecība 100 mg un 300 mg vienreiz dienā lietotai devai bija līdzīga.

Asinsspiediens

Četrus 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolēto pētījumu (N=2 313) analīzē ārstēšana ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg radīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu attiecīgi par -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un mazāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu ar vidējām izmaiņām, ko radīja kanagliflozīns 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā, attiecīgi -2,1 mmHg un -2,5 mmHg, salīdzinājumā ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas pulsa izmaiņas netika konstatētas.

Pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %

Apakšpētījumā, kurā piedalījās pacienti ar sākotnējo HbA_{1c} vērtību no >10 līdz ≤12 %, lietojot kanagliflozīnu monoterapijā, sākotnējā HbA_{1c} vērtība (nav pielāgota placebo) ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā samazinājās attiecīgi par -2,13 % un -2,56 %.

METFORMĪNS

Prospektīvā nejausinātā (UKPDS) pētījumā ir pierādīts ieguvums ilgtermiņā, kādu 2. tipa cukura diabēta gadījumā rada intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc tam, kad diēta vien bija izrādījies nesekmīga, tika konstatēts:

- jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska būtisks samazinājums metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem), salīdzinot tikai ar diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, kā arī salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupu kombinēto rezultātu (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$;

- jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, $p=0,017$;
- kopējās mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), kā arī salīdzinājumā ar kombinēto rādītāju sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupās — 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,021$);
- miokarda infarkta absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Vokanamet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

VOKANAMET

Bioekvivalences pētījumos ar veselām pētāmajām personām pierādīts, ka Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg un 150 mg/1000 mg kombinētās tabletes ir bioekvivalentas vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietotām atbilstošām kanagliflozīna un metformīna devām.

Vokanamet 150 mg/1000 mg lietošana kopā ar uzturu neizmainīja kopējo kanagliflozīna sistēmisko iedarbību. Nemainījās metformīna zemlīknes laukums (AUC); tomēr vidējā metformīna koncentrācija plazmā, lietojot vienlaikus ar uzturu, bija par 16 % zemāka. Lietojot zāles pēc ēšanas, abiem komponentiem novērots ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (2 stundas kanagliflozīnam un 1 stunda metformīnam). Šīs pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Tā kā metformīnu ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu gastrointestinālo nevēlamo blakusparādību sastopamību, Vokanamet ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistīto gastrointestinālo nepanesamību.

KANAGLIFLOZĪNS

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas (T_{max} mediāna). Kanagliflozīna C_{max} plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķietamais terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) (ko izsaka kā vidējo vērtību $\pm$ standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi $10,6 \pm 2,13$ stundas un $13,1 \pm 3,28$ stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ kanagliflozīnu var lietot ēdienreīzu laikā vai ārpus tām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izklijes tilpums līdzsvara fāzē (V_d) pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 119 litri, kas liecina par plašu izklijedi audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie

olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir O-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus O-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

In vitro pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un O-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepātiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt O-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockcroft–Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl $\geq$ 80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar NSGS, kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna C_{max} bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSGS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna C_{max} un AUC_{∞} vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi 107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pētījumi par kanagliflozīna farmakokinētiku pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfi transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analīzē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9*1/*3 nesātājiem un par 18 % UGT2B4*2/*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9*3/*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.

METFORMĪNS

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna hidrohlorīda tabletes lietošanas $C_{\max}$ tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā ($T_{\max}$). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir 50–60 % robežās. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20–30 %.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Izmantojot ieteiktās metformīna devas un lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna $C_{\max}$ nepārsniedza 5 $\mu\text{g/ml}$, arī lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un neaizkavē to. Pēc 850 mg tabletes perorālas lietošanas novēroja par 40 % zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25 % mazāku AUC un par 35 min ilgāku laiku, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izklijes nodaļums. Vidējais V_d bija 63–276 litri.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir >400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīna hidrohlorīds tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, renālais klīrenss ir samazināts atbilstoši kreatinīna vērtībai, tādēļ eliminācijas pusperiods ir ilgāks, kā rezultātā ir paaugstināta metformīna koncentrācija plazmā.

Pediatriskā populācija

Vienas devas pētījums: pēc vienas 500 mg metformīna hidrohlorīda devas lietošanas pediatriskajiem pacientiem konstatēti līdzīgi farmakokinētiskie raksturlielumi kā veseliem pieaugušajiem.

Vairāku devu pētījums: dati aprobežojas ar vienu pētījumu. Pēc atkārtotām, 7 dienu garumā divreiz dienā lietotām 500 mg devām pediatriskajiem pacientiem C_{max} un AUC_{0-t} bija attiecīgi aptuveni par 33 % un 40 % zemāka nekā pieaugušajiem ar cukura diabētu, kuriem 14 dienu garumā tika lietotas atkārtotas 500 mg devas divreiz dienā. Tā kā deva tiek titrēta individuāli atkarībā no glikēmiskās kontroles, šo datu klīniskais nozīmīgums ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija $\geq 5,9$ reizes pārsniedz kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbcija, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu

traktā; mehānismam vēltītajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizes pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidīga šūnu audzējus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidīga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vides riska novērtējums: ietekme uz vidi, ko radītu Vokanamet aktīvo vielu kanagliflozīna un metformīna lietošana, nav paredzama.

Kanagliflozīns/metformīns

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām tikai metformīns (300 mg/kg dienā) izraisīja iztrūkstošu/ nepilnīgu pārkaulošanos, savukārt tikai kanagliflozīnam (60 mg/kg dienā) šādas ietekmes nebija. Lietojot kanagliflozīnu/ metformīnu devā 60/300 mg/kg dienā (sistēmiskās iedarbības līmenis attiecīgi 11 un 13 reizi pārsniedz kanagliflozīna un metformīna sistēmisko iedarbību pēc 300/2000 mg devas lietošanas), minētā ietekme bija izteiktāka nekā tikai ar metformīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

150 mg/1000 mg:
Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu aizdari, indukcijas aizvalcējums un desikants. Pudelēs ir 20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielums:

1 x 20 apvalkoto tablešu

1 x 60 apvalkoto tablešu

180 (3 x 60) apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/010 (20 tablešu)

EU/1/14/918/011 (60 tablešu)

EU/1/14/918/012 (180 tablešu)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkoto tablešu

60 apvalkoto tablešu

60 apvalkoto tablešu. Kombinētā iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablešu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkoto tablešu

60 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablešu)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablešu)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablešu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE (kombinēts iepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kombinēts iepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60) apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablešu)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablešu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

canagliflozinum/metformini hydrochloridum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vokanamet un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vokanamet lietošanas
3. Kā lietot Vokanamet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vokanamet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vokanamet un kādam nolūkam tās lieto

Vokanamet satur divas dažādas aktīvās vielas — kanagliflozīnu un metformīnu. Šīs ir divas zāles, kas, darbojoties kopā, atšķirīgos veidos pazemina glikozes (cukura) līmeni asinīs pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles var lietot vienas pašas vai vienlaicīgi ar citām zālēm, kādas Jūs, iespējams, lietojat 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, insulīns, DPP-4 inhibitors [piemēram, sitagliptīns, saksagliptīns vai linagliptīns], sulfonilurīnvielas atvasinājums [piemēram, glimepirīds vai glipizīds] vai pioglitazons), lai pazeminātu cukura līmeni asinīs. Iespējams, Jūs jau lietojat vienas vai vairākas no šīm zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai. Vokanamet lieto, ja cukura līmeni Jūsu asinīs nav iespējams atbilstoši kontrolēt, lietojot metformīnu atsevišķi vai vienlaicīgi ar citām pret diabēta zālēm. Ja Jūs jau lietojat kanagliflozīnu un metformīnu atsevišķu tablešu veidā, tās var aizstāt ar vienu Vokanamet tableti.

Ir svarīgi turpināt ievērot ārsta vai medmāsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kura gadījumā organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna, savukārt organisma saražotais insulīns nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organismā var veidoties arī pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt būtiskas medicīniskas saslimšanas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un locekļu amputāciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Vokanamet lietošanas

Nelietojiet Vokanamet šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kanagliflozīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir smaga infekcija;
- ja esat zaudējis daudz šķidruma (dehidratācija), piemēram, pēc ilgstošas vai smagas caurejas vai vairākkārtīgas vemšanas;
- ja Jums ir diabētiskā prekoma;
- ja Jums ir diabētiskā ketoacidoze (cukura diabēta komplikācija, kad raksturīgs augsts cukura līmenis asinīs, strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana);
- ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir smagi asinsrites traucējumi, piemēram, šoks vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (katru dienu vai laiku pa laikam);
- ja Jums ir vai nesen ir bijusi sirds mazspēja.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ko Jūs variet darīt, lai novērstu šķidruma zudumu;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns). Vokanamet nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums ir strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas sāpes, strauja un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība vai noguruma sajūta, salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var norādīt uz diabētisku ketoacidozi – cukura diabēta izraisītu patoloģiju, kam raksturīgs analīžu laikā atklājams paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs. Diabētiskas ketoacidozes rašanās risks var būt lielāks pēc ilgstošas badošanās, pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas samazināšanas vai ja plašas operācijas vai nopietnas slimības dēļ ir palielinājusies nepieciešamība pēc insulīna;
- ja Jums jebkad ir bijusi smaga sirds slimība vai Jums ir bijis insults;
- ja Jūs lietojat zāles asinsspiediena pazemināšanai (antihipertensīvos līdzekļus) vai ja Jums jebkad ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Vairāk informācijas sniegts punktā “Citas zāles un Vokanamet”.

Nieru darbība

Pirms šo zāļu lietošanas un to lietošanas laikā, veicot asins analīzes, tiks pārbaudīta Jūsu nieru darbība.

Sekojiēt līdz blakusparādībām

Laktācidoze ir ārkārtējs medicīnisks stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Ja Jums rodas kāda no laktācidozes pazīmēm – slikta dūša vai vemšana, vēdersāpes, izteikts vājums, muskuļu krampji, neizskaidrojams ķermeņa masas zudums, strauja elpošana, salšanas vai diskomforta sajūta, **nekavējoties pārtrauciet lietot Vokanamet un sazinieties ar ārstu vai tūlīt pat dodieties uz tuvāko slimnīcu.** Skatīt 4. punktu.

Operācijas un rentgenprocedūras

Pastāstiet ārstam, ka Jūs lietojat Vokanamet, ja Jums ir paredzēta:

- operācija vispārējā, spinālajā vai peridurālajā anestēzijā. Iespējams, Jums uz dažām dienām pirms un pēc operācijas jāpārtrauc Vokanamet lietošana;
- rentgenprocedūra, kuras laikā Jums paredzēts injicēt īpašu krāsvielu. Jums būs jāpārtrauc Vokanamet lietošana pirms rentgenprocedūras vai tās laikā un vēl uz divām vai vairāk dienām. Pirms Vokanamet lietošanas atsākšanas jāpārbauda Jūsu nieru darbību.

Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzīga jebkāda ārstēšana, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, kamēr Jums ir pārtraukta Vokanamet lietošana. Svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu ārsta norādījumus.

Glikoze urīnā

Kanagliflozīna darbības mehānisma dēļ to lietošanas laikā Jūsu urīnā būs konstatējams cukurs (glikoze).

Bērni un pusaudži

Vokanamet nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Vokanamet

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tādēļ, ka šīs zāles var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu) cukura diabēta ārstēšanai — Jūsu ārsts varētu vēlēties samazināt Jūsu zāļu devu, lai nepieļautu, ka cukura līmenis Jūsu asinīs kļūst pārāk zems (hipoglikēmija);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai (antihipertensīvos līdzekļus), tai skaitā diurētiskos līdzekļus (zāles, lai atbrīvotos no liekā šķidruma daudzuma organismā; pazīst arī kā urīndzenošos līdzekļus), jo arī šīs zāles var pazemināt asinsspiedienu, izvadot lieko ūdens daudzumu no organisma. Iespējamās izpausmes, kas liecina par pārmērīgu šķidruma zudumu, ir norādītas 4. punktā, apakšpunktā „Dehidratācija”;
- asinszāles preparātus (augu valsts līdzekļi depresijas ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (zāles, ko lieto krampju lēkmju kontrolēšanai);
- efavirenzu vai ritonavīru (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- rifampicīnu (antibiotika, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- kolestiramīnu (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs). Skatīt 3. punktu „Šo zāļu lietošana”;
- digoksīnu vai digitoksīnu (zāles, ko lieto noteiktu sirdsdarbības traucējumu gadījumā). Ja kopā ar Vokanamet lieto digoksīnu vai digitoksīnu, var būt nepieciešams pārbaudīt šo zāļu koncentrāciju asinīs;
- dabigatrānu (asinis šķidrinošu līdzekli, kas samazina trombu veidošanās risku);
- alkoholu saturošas zāles. Skatīt sadaļu "Vokanamet kopā ar alkoholu";
- jodu saturošas kontrastvielas (zāles, ko lieto rentgenprocedūru laikā). Skatīt sadaļu "Operācijas un rentgenprocedūras";
- cimetidīnu (zāles, ko lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- kortikosteroīdus (dažādu stāvokļu, piemēram, smaga ādas iekaisuma, ārstēšanai vai astmas gadījumā), kurus lieto iekšķīgi vai injekciju vai inhalāciju veidā;
- bēta-2 agonistus (piemēram, salbutamols vai terbutalīns), ko izmanto astmas ārstēšanai.

Vokanamet kopā ar alkoholu

Šo zāļu lietošanas laikā izvairieties no liela alkohola daudzuma lietošanas vai no zālēm, kuras satur alkoholu. Tas ir tāpēc, ka pārmērīgas alkohola lietošanas gadījumā Jums ir palielināts risks pieredzēt pienskābes uzkrāšanos asinīs. Lielāka iespējamība ir tad, ja Jūs jau badojaties, neuzņemot pilnvērtīgu uzturu vai ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Skatīt sadaļu "Seko jiet līdz blakusparādībām" un 4. punktu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas vai turpmākas lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kanagliflozīnu, vienu no Vokanamet sastāvdaļām, nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Tiklīdz uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, pārrunājiet ar ārstu, kā vislabāk kontrolēt cukura līmeni asinīs, nelietojot Vokanamet.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu, vai pārtraukt šo zāļu lietošanu vai barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ir ziņots par reiboni un apreibuma sajūtu, kas varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai lietot instrumentus un apkalpot mehānismus.

Vokanamet lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piemēram, glimepirīds vai glipizīds), vai ar insulīnu var palielināt zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmijas) risku. Tās pazīmes ir neskaidra redze, lūpu trīcēšana, drebuļi, svīšana, bālums, garastāvokļa izmaiņas vai trauksme vai apmulsums. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un izmantot darbarīkus vai mehānismus. Cik drīz vien iespējams, pastāstiet savam ārstam, ja Jums radušās pazīmes, kas liecina par pazeminātu cukura līmeni asinīs.

3. Kā lietot Vokanamet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu lietot

- Vokanamet deva ir viena tablete divas reizes dienā.
- Jums lietojamais Vokanamet stiprums ir atkarīgs no Jūsu veselības stāvokļa un no kanagliflozīna un metformīna daudzuma, kāds nepieciešams cukura līmeņa asinīs kontrolēšanai Jūsu gadījumā.
- Jūsu ārsts parakstīs Jums piemērotāko zāļu stiprumu.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet šo tableti veselu, uzdzerot pusglāzi ūdens.
- Tableti vislabāk iedzer ēšanas laikā. Tas mazinās gremošanas traucējumu risku.
- Centieties to lietot vienā laikā katru dienu. Tas palīdzēs atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Ja ārsts Jums ir parakstījis šīs zāles kopā ar kādām zālēm holesterīna līmeņa pazemināšanai, piemēram, kolestiramīnu, Jums šīs zāles jālieto vismaz vienu stundu pirms vai 4 – 6 stundas pēc holesterīna līmeni pazeminošām zālēm.

Jūsu ārsts var parakstīt Vokanamet kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm. Atcerieties, ka, lai gūtu Jūsu veselībai vislabāko rezultātu, visas zāles jālieto saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Diēta un fiziska slodze

Cukura diabēta kontrolei Jums noteikti jāievēro ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtie ieteikumi par diētu un fizisko slodzi. Īpaši tad, ja ievērojat cukura diabēta ķermeņa masas kontroles diētu, turpiniet to ievērot šo zāļu lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Vokanamet vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Vokanamet

- Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja Jums drīz jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vokanamet

Pārtraucot lietot šīs zāles, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs. Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir kāda no tālāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Vokanamet lietošanu un tūlīt pat sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu.

Laktātacidoze (ļoti reti, var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Pārāk liels pienskābes daudzums asinīs (laktātacidoze). Biežāk tā rodas cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem. Laktātacidozi var izraisīt arī pārmērīgs alkohola patēriņš vai ilgstoša badošanās.

Iespējamās laktātacidozes pazīmes ir:

- slikta dūša vai vemšana;
- vēdersāpes;
- izteikts vājums;
- muskuļu krampji;
- neizskaidrojams ķermeņa masas zudums;
- strauja elpošana;
- salšanas vai diskomforta sajūta.

Pārtrauciet lietot Vokanamet un, tiklīdz iespējams, sazinieties ar ārstu, ja Jums ir jebkura no šādām būtiskām blakusparādībām.

Dehidratācija (retāk, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- pārāk liels šķidruma zudums no organisma (dehidratācija). Tā biežāk rodas gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto diurētiskos (urīndzenošos) līdzekļus.

Iespējamās dehidratācijas pazīmes ir šādas:

- reiboņa vai apreibuma sajūta;
- samaņas zaudēšana (ģībonis) vai reiboņa vai samaņas zuduma sajūta piecēloties;
- ļoti sausa vai lipīga mute, stipras slāpes;
- izteikts vājums vai nogurums;
- neliels urīna daudzums vai urīna neizdalīšanās;
- paātrināta sirdsdarbība.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām: diabētiska ketoacidoze, kas novērojama reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem).

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu, "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā") ir:

- paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apjukums;
- neparasta miegainība vai noguruma sajūta;
- salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Šīs parādības ir iespējamās neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Vokanamet.

Ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams.

Hipoglikēmija (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) — ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu).

Zema cukura līmeņa asinīs iespējamās pazīmes ir šādas:

- neskaidra redze;
- lūpu trīcēšana;
- drebuļi, svīšana, bālums;
- garastāvokļa izmaiņas, trauksme un apjukums.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā novērst zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm.

Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot tikai kanagliflozīnu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Maksts sēnīšu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Izsitumi vai apsārtums uz dzimumlocekļa vai priekšādiņas (rauga sēnīšu infekcija);
- urīnceļu infekcijas;
- urinēšanas izmaiņas (ieskaitot biežāku urinēšanu nekā parasti vai lielāku urīna daudzumu, steidzamu vajadzību urinēt, vajadzību urinēt nakts laikā);
- aizcietējums;
- slāpes;
- nelabums (slikta dūša);
- asins analīzes var liecināt par taukvielu (holesterīna) līmeņa pārmaiņām asinīs un sarkano asins šūnu daudzuma (hematokrīta) palielināšanos asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Izsitumi vai apsārtusi āda, kas var būt niezoša un ietver piepaceltus izsitumus, sullojošus izsitumus vai pūšļveida izsitumus;
- nātrene;
- asins izmeklējumos var novērot ar nieru darbību saistītas izmaiņas (paaugstināts kreatinīna vai urīnvielas līmenis) vai paaugstinātu kālija līmeni;
- asins izmeklējumos var novērot paaugstinātu fosfātu līmeni asinīs;
- kaula lūzums;
- nieru mazspēja (galvenokārt kā sekas pārāk lielum šķidruma zudumam no Jūsu organisma).

Nav zināms:

- smaga alerģiska reakcija (var ietvert sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūsku, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu).

Blakusparādības, kas novērotas, lietojot tikai metformīnu, un kas nav novērotas ar kanagliflozīnu

- Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes un ēstgribas zudums;
- Bieži: metāliska garša mutē (garšas sajūtas traucējumi).
- Ļoti reti: pazemināta B₁₂ vitamīna koncentrācija (var izraisīt anēmiju – mazu eritrocītu skaitu asinīs), aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, hepatīts (ar aknām saistīta problēma) un nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vokanamet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc EXP/Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietojiet Vokanamet, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vokanamet satur

- Aktīvās vielas ir kanagliflozīns un metformīna hidrohlorīds.
 - Katra 50 mg/850 mg tablete satur 50 mg kanagliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
 - Katra 50 mg/1000 mg tablete satur 50 mg kanagliflozīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.
 - Katra 150 mg/850 mg tablete satur 150 mg kanagliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
 - Katra 150 mg/1000 mg tablete satur 150 mg kanagliflozīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze, hipromeloze, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.
 - Apvalks:
 - 50 mg/850 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).
 - 50 mg/1000 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).
 - 150 mg/850 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
 - 150 mg/1000 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).

Vokanamet ārējais izskats un iepakojums

- Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir rozā, kapsulas formā, 20 mm garas, ar tūlītēju iedarbību, apvalkotas un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “358” otrā pusē.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši brūnas, kapsulas formā, 21 mm garas, ar tūlītēju iedarbību, apvalkotas un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “551” otrā pusē.
- Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši dzeltenas, kapsulas formā, 21 mm garas, ar tūlītēju iedarbību, apvalkotas un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “418” otrā pusē.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir **violetas**, kapsulas formā, 22 mm garas, ar tūlītēju iedarbību, apvalkotas un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “611” otrā pusē.

Vokanamet pieejams ABPE pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari. Iepakojumu izmērs ir kastītes ar 20, 60 un 180 tabletēm (3 pudeles pa 60 tabletēm katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Ražotājs

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.